ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg; **C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Ann Arbor; **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau; **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin; **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **O. Liebreich**, Berlin; **R. Paltauf**, Vienne; **J. Pohl**, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **J. L. Prevost**, Genève; **E. Roux**, Paris; **H. v. Tappeiner**, München; **E. Van Ermengem**, Gand.

VOLUME XII, FASCICULE I & II.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1903.

Table des matières des volumes antérieurs.

1901. Vol. VIII. — J. F. Heymans et Paul Masoin, Sur la rapidité de l'absorption intracellulaire des nitriles malonique et pyrotartrique après injection intraveineuse, p. 1. — Jinnosuke Jsuzuki, Beitrag zur Tetanusantitoxintherapie bei Thieren und beim Menschen, p. 19 — C. Levaditi, Experimentelle Untersuchungen über die Nekrose der Nierenpapille (1 Taf.), p. 45. — Otto Loewi. Pharmakologische Untersuchungen über Anagyrin, p. 65. — E. Impens, Le Chlorétone, p. 77. — Ernest F. Bashford M. B. Ch. B., Ueber Blutimmunität, p. 101. — C. H. L. Schmidt, Ueber Jodoformnachweis und Jodoformzersetzung, p. 111. — Fritz Altenburg, Einige Versuche über die Umwandlung des Jodoforms in freies Jod, p. 125. — K. Dmitrievski, Influence des injections répétées des toxines sur l'élimination de l'azote, des phosphates et des chlorures, p. 151. — Ladisl. Haskovek, Weitere Beiträge zur Lehre von der Wirkung des Thyreodialen-Saftes auf das Centralnervensystem, p. 167. — C. H. L. Schmidt, Nachweis des Jodoforms neben einigen bekannten organischen Jodverbindungen, p. 187. — Jules Rehns, D'une nécrose typique de la papille rénale déterminée par la tétrahydroquinoléine et certains de ses dérivés, p. 199. — Jules Rehns, Contribution à l'étude des muscles privilégiés quant à l'oxygène disponible, p. 203. — Heinrich Singer, Ueber die Harngiftigkeit, p. 207. — Eduard Frhr. von Vietinghoff-Scheel, Ein Beitrag zur experimentellen Erforschung der Wirkung und des physiologisch-chemischen Verhaltens der Oxalsäure und ihrer neutralen Natriumsalzes (Taf. I), p. 225. — Edmond Buffa, La résistance des globules rouges du sang. — Une nouvelle méthode pour la mesurer (2 fig.), p. 291. — Marcel Monier, Recherches sur le traitement de la tuberculose par le suc de viande crue ou zomothérapie, p. 303. — Ernest F. Bashford, Untersuchungen über das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Morphin (1 Fig. und Taf. I), p. 311. — Julius C. Rothberger, Ueber die Kreislaufsverhältnisse bei der Phosphorvergiftung, p. 353. — E. Hédon, Sur l'hémolyse par les glycosides globulicides, et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent, p. 381. — Auguste Pettit, Altérations rénales consécutives à l'injection de sérum d'anguille et de congre (Pl. I), p. 409. — Sophie Hornstein, Ueber das Calciumsuperoxyd (Gorit) und seine therapeutische Anwendung, p. 429. — J. Pohl, Ueber Blutimmunität, p. 437. — C. Binz, Ueber das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Morphin, p. 449. — Henri Anten, Recherches sur l'action diurétique de la caféine et de la théobromine (Pl. I, et 4 fig.), p. 455. — Herm. Hildebrandt, Ueber einige Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, physiologischer Wirkung, Schicksal im Thierkörper, p. 499.

1901, Vol. IX. — E. Impens, Contribution à l'étude des préparations solubles de la théobromine, p. 1. — Antonio Brinda, Sull azione respiratoria della morfina e di alcuni suoi succedanei, p. 63. — J. F. Heymans et A. Van de Calseyde, Sur la prétendue désintoxication du cyanure de potassium par la morphine, et de la morphine par le permanganate de potassium, p. 93. — C. H. L. Schmidt, Jod und Jodoform, ihr Verhalten zu Eiweiss, p. 107. — Franz Bannes, Das Wesen der genuinen und künstlichen Vogelgicht und deren Beziehungen zur Arthritis urica des Menschen (4 Fig.), p. 123. — Arthur R. Cushny and Bert. K. Van Naten, On the action of Caffeine on the mammalian heart (I pl.), p. 169. — Alb. Robin et Maur. Binet, La prophylaxie de la tuberculose pulmonaire par la connaissance de son terrain, p. 181. — L. Camus, Recherches sur l'action cardiaque du Poison des Moïs (28 fig.), p. 191. — V. Cervello, Sur le mécanisme de l'action de l'igazol (4 fig.), p. 217. — Alfred Siegfried, Ein Beitrag zur Kenntnis des physiologisch-chemischen und pharmakologischen Verhaltens des kieselsauren Natriums, des Kieselfluornatriums und des Fluornatriums, p. 225. — W. Ellram, Ueber das Cinchonamin, p. 289. — J. Hübner, Zur Pharmakologie des Kobalts mit besonderer Berücksichtigung seiner Verwendung bei Blausäurevergiftung, p. 339. — F. Imhoff, La diazoréaction d'Ehrlich dans la tuberculose expérimentale (1 pl.), p. 359. — E. Hédon, Sur l'hémolyse par les glycosides globulicides et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent (2e mémoire), p. 393. — H. Wendelstadt, Ueber einen Antikörper gegen Blutegelextract, p. 407. — Edmond Buffa, Note sur un nouveau cytomètre, p. 423. — J. Honda, Vergleichende Untersuchung über den Empfindlichkeitsgrad der Frösche und Kröten gegen einige Gifte, p. 431. — C. Binz und P. Gerlinger, Die Reduktion des Natriumnitrats im Tierkörper, p. 441. — E. F. Bashford, Ueber Blutimmunität, p. 451. — Vincenzo Traina e Gaetano Granozzi, Influenza di alcune inalazioni medicamentose sulle funzioni delle respirazione e della circolazione sanguigna, p. 471. — Emanuel Formanek, Ueber die Einwirkung des Tetramethylammoniumchlorids auf den Blutkreislauf, p. 483. — Edmond Buffa, Essai d'urologie syphilitique, p. 495. — J. Pohl, Erklärung an Dr E. F. Bashford, p. 505.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg; **C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Ann Arbor; **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau; **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin; **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **O. Liebreich**, Berlin; **R. Paltauf**, Vienne; **J. Pohl**, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **J. L. Prevost**, Genève; **E. Roux**, Paris; **H. v. Tappeiner**, Munich; **E. Van Ermengem**, Gand.

VOLUME XII

avec 23 figures intercalées dans le texte et 5 planches.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20. RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1904.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME XII.

A. J. MINNE : Etude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine (12 fig.), p. 1.

GEORG JOANNOVICS : Ueber Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsaurem und kohlensaurem Ammonium, p. 35.

HERMANN EPPENSTEIN : Ueber die angeblich regionäre Wirkung von Arzneistoffen nach Injection unter die Schläfenhaut, p. 47.

HUGO BECKER : Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate, p 63.

MARTIN KOCHMANN : Beiträge zur Wirkung des Scopolaminum hydrobromicum, p. 99.

CARL POTOTZKY : Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica, p. 129.

JOSEPH NOÉ : Action des divers poisons sur les animaux hibernants (hérissons). Variabilité et spécificité des effets des substances toxiques, p. 153.

ERICH HARNACK : Die Vergiftung durch salpetrigsaure Alkalien und ihr Verhältniss zur Ammoniakvergiftung, p. 185.

H. DE WAELE et E. SUGG : Etude sur la Variole et la Vaccine (9 graphiques et 4 planches), p. 205.

DANIEL HELMAN : Beitrag zur Lehre über Melanin und Glycogen in melanotischen Geschwülsten nebst Bemerkungen über Wirkung und physiologisch-chemisches Verhalten einiger Pigmente bei künstlicher Einfuhr (mit einer Doppeltafel), p. 271.

EDMOND LESNÉ et CH. RICHET, fils : Modifications de la toxicité de certains poisons par addition de substances solubles non toxiques (2 fig.), p. 327.

C. BINZ : Zum chemischen Nachweis des Digitalins, p. 337.

PAUL ZEPF : Beiträge zur Kenntniss der Ipecacuanha, p. 345.

CH. HONORÉ : Recherches sur la formule leucocytaire dans l'ankylostomasie, p. 383.

L. BRIEGER und M. KRAUSE : Untersuchungen über Pfeilgifte aus Deutsch Ost-Afrika, p. 399.

BÉLA V. FENYVESSY : Zur Glukuronsäure-Frage, p. 407.

FRIEDRICH BAHRMANN : Ueber die Einwirkung von Alkalien auf den Stoffwechsel fleischgefürterter Hühner (2 Fig.), p. 421.

REID HUNT : Zur Kenntniss der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote, p. 447.

REID HUNT : Ueber die Toxicität einiger Chinin-Derivate, p. 497.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

Etude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine

PAR

le Dr A. J. MINNE,
Assistant.

Nombre de travaux ont été entrepris pour élucider cette question, et cependant, toutes les particularités qui s'y rattachent, ne sont pas bien connues. La toxine diphtérique mérite, plus que toute autre, d'être étudiée jusque dans ses moindres détails : il s'agit du poison d'une maladie très meurtrière et bien fréquente.

La diphtérie est la seule maladie qui se traite efficacement par le sérum antitoxique. Pour l'obtenir il faut partir de la toxine. Pour bien comprendre l'action de ce précieux agent, il importe donc de connaître toutes les particularités qui se rattachent à cette toxine. D'autre part, mieux on connaîtra l'une des nombreuses toxines que les progrès de la bactériologie ont fait découvrir, plus on sera apte à étudier et à comprendre l'action physiologique des autres substances toxiques de nature microbienne.

Nos expériences ont été faites avec deux provisions de toxine diphtérique conservées aseptiquement sous toluol. Leur pouvoir toxique était identique, comme l'ont prouvé nos divers essais. Nous avons fait les dilutions extemporanément, au fur et à mesure des besoins, et avons fait toutes nos injections dans la veine marginale de l'oreille chez des lapins. Ces injections ont été faites sous le plus petit volume possible (un demi à

un centimètre cube), afin de n'avoir pas à nous occuper des troubles que détermine l'introduction dans l'organisme de grandes quantités de liquides.

Comme animal d'expérience, le lapin est celui qui se prête le mieux à ce genre de recherches, parce qu'il constitue un réactif très sensible à la toxine diphtérique. Prenant toujours la même espèce animale, nos expériences fournissaient d'ailleurs des résultats plus comparables entre eux. Comme la plupart des expérimentateurs qui se sont occupés de cette même question, se sont également adressés au lapin, nous pouvions plus aisément comparer entre eux les résultats obtenus.

Nous divisons notre travail en deux parties :

I. Action de la toxine diphtérique sur la température du corps.

II. Action de la toxine diphtérique sur la circulation sanguine.

Chacune de ces parties est subdivisée à son tour en plusieurs paragraphes dans lesquels nous passons en revue l'action produite par l'injection de doses toxiques simplement mortelles, l'action des doses plusieurs fois mortelles, puis, l'effet produit sur les phénomènes d'intoxication par certains agents modificateurs physiques et chimiques.

Après que KLEBS(1), en 1883 eût découvert le bacille diphtérique dans les fausses membranes, que LŒFFLER(2) l'eût isolé et en eût fait des cultures pures, ROUX et YERSIN(3) découvrirent chez ce microbe une particularité encore ignorée; ils mirent en lumière ces deux faits importants : le bacille de la diphtérie ne se généralise pas dans l'organisme des malades, il fabrique sur place, pour le répandre dans le corps, un poison d'une activité énorme et qui tue. Ce poison, c'est la toxine diphtérique.

ROUX et YERSIN l'isolèrent de leurs cultures et lui reconnurent les mêmes propriétés qu'au poison formé dans le corps. Ils démontrèrent que, non seulement la toxine préparée ainsi in vitro, était identique à celle rencontrée chez les sujets morts de diphtérie, mais encore que l'injection de la toxine reproduisait tous les stades de la maladie « diphtérie », depuis la paralysie jusqu'à la mort.

Il est donc permis de déclarer, jusqu'à preuve du contraire, qu'étudier la toxine dans ses effets sur l'organisme, c'est étudier la maladie.

---

(1) KLEBS : *Ueber Diphterie.* Verh. d. II. Congr. f. innere Medicin, Wiesbaden, 1883.

(2) LOEFFLER : *Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphterie.* Mittheil. a. d. kais. Gesundheitsamte, II, Berlin, 1885.

(3) ROUX et YERSIN : *Contribution à l'étude de la diphtérie.* Annales de l'Institut Pasteur, t. II, 1888, t. III, 1889 et t. IV, 1890.

Les particularités si importantes relatées dans les travaux de Roux et Yersin, Behring(1), en Allemagne les avait observées aussi; mais il eût, de plus, le grand mérite de découvrir l'antitoxine et de mettre en valeur ses propriétés thérapeutiques si remarquables.

Après des résultats aussi éclatants, il semblait qu'il ne fallait plus rien savoir de la toxine diphtérique... Erreur profonde, car pas plus que ses sœurs, elle n'avait livré le secret de sa nature intime. Pour la découvrir, les savants entreprirent l'étude des troubles fonctionnels et anatomiques produits par les toxines, par la toxine diphtérique en particulier. Et à côté des noms déjà cités de Behring, Roux et Yersin, il faut ranger ceux de Charrin et Roger, qui étudièrent la toxine pyocyanique, ceux de Roux, Vaillard, Vincent, Tizzoni, Cattani, J. Courmont et Péhu qui firent des recherches sur la toxine tétanique, celui du professeur Van Ermengem qui étudia un poison nouveau la botuline, etc. etc.

Enfin, la toxine diphtérique fut étudiée à des points de vue différents par Arloing(2), Laulanié(3), J. Courmont(4), Doyon(5), Paviot(6), Decroly(7), A. Charrin(8), H. Claude(9), etc.

A part Decroly qui s'attacha à étudier l'action des toxines et des antitoxines sur la nutrition générale, ces derniers auteurs se sont placés, pour leurs recherches, sur un terrain plus particulièrement intéressant pour nous : ils ont examinié les troubles que les toxines apportent à la température du corps et à la circulation.

La présente étude confirme plusieurs des résultats douteux de ces auteurs; les expériences nouvelles que nous avons réalisées sont le complément de leurs travaux.

---

(1) Behring : *Ueber die Diphterie-Immunität.* Deutsche med. Woch., 1890, nº 50, p. 1145; Zeitschr. f. Hygiene, 1893, p. 641, etc.

(2) Arloing : *Etude sur le sérum antidiphtérique et son action antitoxique.* Arch. intern. de pharmacodynamie, vol. V, fascicules V et VI, 1899.

(3) Arloing et Laulanié : *Introduction à l'étude des troubles de la température, des combustions respiratoires et de la thermogenèse, sous l'influence des toxines bactériennes.* Arch. de physiologie, nº 4, oct. 1895.

(4—5) J. Courmont et Doyon : *De la marche de la température et de la non-dilatation dans l'intoxication diphtérique expérimentale.* Société de Biologie, fév. 1895.

(6) J. Courmont, Doyon et Paviot : *Action de la toxine diphtérique sur le système nerveux de la grenouille maintenue à + 38º.* Soc. de biologie, mai, 1895.

(7) O. Decroly : *Etude de l'action des toxines et antitoxines sur la nutrition générale.* Archives internationales de pharmacodynamie, vol. IV, fasc. V et VI, 1898.

(8—9) A. Charrin et H. Claude : *La botuline et la toxine diphtérique: quelques considérations.* Arch. intern. de pharmacodynamie, vol. IV, fasc. V et VI, 1898

PREMIÈRE PARTIE.

Action de la toxine diphtérique sur la température du corps.

Les travaux de ARLOING(1), LAULANIÉ(2), J. COURMONT, DOYON(3), PAVIOT(4), ENRIQUEZ et HALLION(5), KREHL et F. SOETBEER(6), etc., nous ont fait connaître bien des détails de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et ont tenté d'éclaircir le mécanisme de cette action.

Ces auteurs se sont servis, pour leurs recherches, tantôt de mensurations thermométriques simples, prises dans le rectum, tantôt de mesures calorimétriques, tantôt de ces deux procédés combinés. Il est évident, comme l'ont fait observer, entre autres, BOUCHARD et D'ARSONVAL, que pour apprécier la quantité de chaleur fabriquée par un sujet, à un moment donné, le thermomètre ne suffit pas et qu'il faut recourir au calorimètre quand on veut étudier les troubles de la thermogenèse. Mais, comme il ressort du mémoire même de MM. D'ARSONVAL et CHARRIN, cette méthode, même unie à la mensuration thermométrique, reste insuffisante pour résoudre le problème si complexe de la thermogenèse. ARLOING et LAULANIÉ, dans leur travail déjà cité, disent : « Il faut donc remonter plus loin, vers la source de la thermogenèse, et ajouter aux observations calorimétriques et thermométriques, l'étude simultanée des échanges respiratoires ». Et il faudrait y ajouter encore l'étude complète des autres produits de désassimilation.

De sorte que l'étude de la thermogenèse, nous eût amené à faire successivement chez des animaux intoxiqués par la toxine diphtérique,

1° la thermométrie,

2° la calorimétrie,

3° l'étude des échanges gazeux,

4° l'étude de tous les autres produits de désassimilation, et cela, pour ces deux derniers points, chez des animaux en équilibre nutritif.

Etude trop vaste, qui eût demandé plusieurs années d'expérimentation

---

(1) ARLOING : Mémoire cité, 1899.

(2) ARLOING et LAULANIÉ : Mémoire cité, 1895.

(3) J. COURMONT et DOYON : Mémoires cités, 1895.

(4) J. COURMONT, DOYON et PAVIOT : Mémoire cité, 1895.

(5) ENRIQUEZ et HALLION : *Sur la période d'incubation dans les empoisonnements par toxines microbiennes*. Société de biologie, décembre 1894.

(6) KREHL et SOETBEER : *Wie gestaltet sich die Wärmeökonomie und der Gewechsel poikilothermer Wirbelthiere unter dem Einflusse bacterieller Infectionen?* Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XL, 1898.

et dont nous nous sommes abstenu, pour n'envisager que celle de la température du corps. Et nous l'avons étudiée au cours des intoxications aiguës et suraiguës, soit isolément, soit en faisant marcher de pair l'étude des modifications circulatoires, afin de saisir les liens qui existent entre ces deux sortes de phénomènes.

Nous nous sommes servi pour nos mensurations d'un long thermomètre (30 centimètres environ), très sensible, à graduation espacée, que nous plaçions dans le rectum des animaux, aussi profondément que possible, mais toujours à un égal niveau, qui correspondait au trait 21 de la division.

Dans toutes nos expériences, nous avons administré à nos animaux des doses de poison capables de reproduire l'empoisonnement aigu ou suraigu (0,025 c.c. à 1 c.c.) et injections la quantité voulue de poison, ainsi que nous le disions déjà, sous le plus petit volume possible (1/2 à 1 c.c.) dans la veine marginale de l'oreille. L'intoxication évoluait ainsi dans l'espace de 16 à 18 heures, 24 à 36 heures, 50 à 60 heures parfois.

L'intoxication chronique ne s'accompagne que de modifications trop légères de la température pour qu'elles puissent faire ici l'objet de recherches; elles tombent d'ailleurs en dessous des limites des variations individuelles, c'est pourquoi nous l'avons négligée.

Notre plan conçu d'après les idées ci-dessus mentionnées, nous avons étudié les points suivants :

§ 1. Intoxication aiguë par doses mortelles.

§ 2. Intoxication aiguë par doses plusieurs fois mortelles.

§ 3. Action de la température ambiante sur la marche de la température.

§ 4. Influence de l'immobilisation de l'animal sur la marche de la température.

§ 5. Influence de l'asphyxie sur la température.

§ 1. Intoxication aiguë par dose mortelle.

Les phénomènes thermiques observés chez le lapin après l'administration de doses toxiques aiguës simplement mortelles, sont d'une constance typique.

Nous extrayons de nos notes les deux expériences suivantes faites simultanément.

Deux lapins reçoivent le même jour, à la même heure, 0,025 c.c., c'est-à-dire la dose toxique aiguë de toxine diphtérique, dans la veine auriculaire; les températures observées sont les suivantes :

DATES	LAPIN X, 1715 gr.	LAPIN XI, 1785 gr.
3 déc., 12 heures.	37°9	38°5
injection 12 h. 10′		
13 h.	37°9	38°5
14 h.	37°9	38°6
16 h.	38°1	38°8
18 h.	39°4	38°8
20 h.	39°5	38°9
22 h.	39°5	39°
4 déc., 8 h.	38°9	38°9
12 h.	38°5	38°8
14 h.	38°	36°2
16 h.	37°6	35°7
17 h.	37°	35°7
19 h. 30′	A ce moment, l'animal est fixé sur	33°3
20 h.	l'appareil de contention pour l'étude des	32°
20 h. 20′	variations circulatoires. (Voir plus loin,	31° mort de l'animal.
	pour la marche de la température dans	
	ces nouvelles conditions.)	

Ces expériences démontrent qu'on peut, au cours de l'intoxication diphtérique simplement aiguë, relever plusieurs phases.

A) *Phase latente proprement dite*, qui n'a pas toujours été aussi longue qu'elle est indiquée chez le lapin n° X, mais qui a cependant toujours duré pendant, au moins, une demie heure. Pendant la durée de cette phase, la température rectale ne subit aucune modification.

B) *Phase d'hyperthermie croissante.* Elle s'installe assez rapidement après le moment de l'injection (une demie heure à une heure en moyenne) et se caractérise par une augmentation régulière mais lente de la température centrale. En effet, elle n'atteint son maximum qu'en moyenne six heures après le début de l'injection et reste stationnaire jusque vers la quinzième heure environ. Arloing et Laulanié, dans leur mémoire cité, ont constaté que cette phase d'ascension s'accompagne d'augmentation du chimisme respiratoire et de la thermogenèse.

La plupart des auteurs qui ont étudié, dans ces derniers temps, les toxines en général, et la toxine dipthérique en particulier, ont porté leur attention sur les symptômes nerveux, moteurs, cardiaques et respiratoires, qui tous, n'apparaissent manifestement que plusieurs heures après l'administration d'une dose même plusieurs fois mortelle de toxine. De là cette longue période dite d'incubation qu'ils relèvent et que d'aucuns, Courmont en particulier, ont tenté d'expliquer en disant que les toxines

étaient des ferments qui par fermentation donnaient des poisons à action immédiate.

Cette longue période latente d'intoxication, pour les phénomènes précités, est exacte, nous revenons sur ce point plus loin. Mais il n'en est pas de même de l'intoxication qu'on peut appeler nutritive et des phénomènes qui sont en relation intime avec les fonctions de nutrition.

Il est évident que, du degré de dénutrition, dépendent la thermogenèse, par conséquent la température du corps, la déperdition de calorique, comme aussi les échanges gazeux et les éliminations urinaires.

Or, comme nous venons de le dire, la température du corps s'élève déjà en moyenne une heure après l'administration d'une dose simplement mortelle de la toxine. D'autre part, les expériences d'Arloing prouvent que cette hypothermie s'accompagne d'une perte plus grande en calorique, d'une augmentation des échanges gazeux et les analyses de Decroly établissent que cette intoxication provoque rapidement une élimination plus grande d'urée en même temps qu'une perte en poids.

En un mot, de ce faisceau de faits, il résulte clairement nous semble-t-il, que la toxine diphtérique est réellement un poison nutritif catabolique, comme l'a déjà dit Decroly; mais contrairement à ce que croyait cet auteur, la manifestation extérieure sensible de cette action catabolique, ne demande pas plusieurs heures, mais apparaît déjà parfois après une demie heure à deux heures.

Et nous verrons plus loin qu'en élevant les doses de toxine (administration de doses plusieurs fois mortelles), le symptôme d'intoxication représenté ici par l'hyperthermie, apparaît encore plus rapidement. C'est ainsi qu'après une injection intraveineuse de 1 c.c. de toxine pure nous avons vu l'élévation de température se montrer déjà après 15 minutes.

Par conséquent, l'hyperthermie dépendant évidemment de phénomènes de combustion plus énergiques, peut être provoquée presque avec la même rapidité que l'intoxication nerveuse par des poisons dits à action rapide. En d'autres mots, la distinction établie et admise encore entre les poisons dits chimiques et à action rapide, et les poisons bactériens ou microbiens, ou toxines, à période latente d'intoxication, doit être abandonnée. Les premiers provoquent rapidement des symptômes nerveux, des troubles de la motilité, etc., que l'œil perçoit directement; les derniers, au moins la toxine diphtérique, provoque, avec la même rapidité, entre autres, des troubles de la calorification, qui ne se voient pas, mais qui se constatent facilement à l'aide du thermomètre. Nous dirions même qu'à l'aide des toxines, nous pouvons élever plus rapidement la température, que nous ne

pouvons abaisser la température fébrile par les antithermiques les plus puissants, dont l'action hypothermisante demande au moins une à deux heures pour se manifester.

c) *Période d'hyperthermie décroissante*, qui débute après la quinzième heure environ, et se traduit par une chute lente et graduelle de la température. Quoique les combustions, pendant cette période de l'intoxication, soient tombées au dessous du taux normal (ARLOING et LAULANIÉ), les températures, disent ces auteurs, gardent leur caractère fébrile. Leurs tableaux renseignent, en effet, pendant toute la durée de cette phase, une déperdition de calorique, plus grande qu'à l'état normal.

D) *Phase d'hypothermie ou des températures subnormales*, pendant laquelle la température continue à descendre au-dessous de la normale. Au moment où la mort survient, elle peut tomber jusqu'à 31°, même 28°. Cette phase est liée à une dépression très accentuée du chimisme respiratoire. (ARLOING et LAULANIÉ).

On pourrait résumer la marche de la température dans l'intoxication diphtérique aiguë par le graphique schématique suivant :

§ 2. INTOXICATION AIGUË PAR DOSES PLUSIEURS FOIS MORTELLES.

Afin de mieux saisir l'influence de la toxine diphtérique sur la température, nous avons, dans ces expériences, injecté directement dans les vaisseaux 1 c.c. de toxine diphtérique, ce qui correspond à environ

45 fois la dose mortelle. Dans quelques expériences, nous avons injecté 2 et même 3 c.c. en une fois.

Comme d'autres observateurs l'ont déjà signalé, l'intoxication évolue alors plus rapidement. La mort survient en moyenne après 17 heures, pour une injection de 1 c.c.; pour des doses plus élevées, elle peut être encore plus précoce, mais la survie minima que nous ayons pu observer a été de 12 heures.

Il va de soi, vu la rapidité avec laquelle l'intoxication survient et devient mortelle, que les modifications thermiques apparaissent plus rapidement; nous le disons déjà plus haut.

La durée minima de la période latente a été de 15 minutes dans nos expériences; temps très court si l'on tient compte de la quantité de chaleur produite en plus qu'il faut pour élever sensiblement la température de la masse totale du corps. Car tout tend à démontrer que la hausse de température n'est pas due à une congestion abdominale.

L'ascension thermique une fois commencée, atteint plus rapidement son maximum, qui peut atteindre ici 41°, tandis que dans les intoxications simplement mortelles, nous ne l'avons pas vu dépasser 40°. Une fois son summum atteint (ce qui arrive après 5 à 6 heures en moyenne), la température s'y maintient à peine, elle descend presque aussitôt, et après une durée de chute plus ou moins longue, l'animal meurt, suivant la dose de poison qu'il a reçue, à 38°, 37°, 35°. La phase finale, d'hypothermie, peut donc, dans certains cas, faire défaut.

L'expérience nous montre donc que la dose toxique a une influence, non seulement sur la rapidité d'évolution de la maladie, mais encore sur le degré d'hyperthermie. En d'autres termes, quand, partant de la dose toxique aiguë simplement mortelle, on donne à des animaux des doses croissantes jusqu'à 1, 1 1/2 c.c., on voit, après quelque temps, le thermomètre monter plus haut pour cette dose forte de poison, que pour une dose moindre. Ce degré d'hyperthermie n'est toutefois pas proportionnel à la dose injectée. La température maxima observée était de 41° et les doses de 2, même 3 c.c., en injection intraveineuse, ne déterminaient pas de température plus élevée.

Pour confirmer l'exposé, nous reproduisons ici, en détails, le protocole d'une expérience.

LAPIN n° 47, 1700 gr., reçoit le 10 juin 1900, à 11 h. 20′ dans la veine auriculaire, 1 c.c. de toxine pure.

Dates et heures		Température	Dates et heures		Température
20 nov.	10 h.	38°5	20 nov.	16 h. 50′	39°
→ injection	11 h. 20′	38°5		17 h. 20′	38°6
	11 h. 50′	39°		18 h.	38°2
	14 h.	39°7		19 h.	37°8
	14 h. 50′	40°2		20 h.	37°
	15 h.	40°8	21 nov.	+	L'animal est trouvé mort, en raideur cadavérique prononcée.
	15 h. 30′	40°			

En résumé, dans l'intoxication aiguë par doses plusieurs fois mortelles, la maladie artificielle évolue plus rapidement que dans l'intoxication par doses simplement mortelles, cela au détriment de la durée de chacune des phases thermiques signalées précédemment. La dernière de ces phases seule peut faire défaut quand on exagère les doses toxiques. Il y a une relation entre le degré de l'hyperthermie, et la quantité de poison administrée à l'animal, sans que toutefois il soit permis d'établir une proportion. Cette relation ne s'observe qu'entre certaines limites (0,03 c.c. à 1 c.c.) et plus au delà.

§ 3. INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE AMBIANTE.

Dans leur travail sur la marche de la température, J. COURMONT et M. DOYON (1) disent : « La température du local habité par les animaux » injectés, ne paraît pas avoir d'influence sur l'apparition plus ou moins » rapide de l'hypothermie, mais elle a une grande importance, quant » à l'intensité de celle-ci, *une fois commencée.* »

Les expériences que nous avons faites confirment que le milieu ambiant agit dans ce sens, sans que cette influence soit bien notable.

Ainsi, par exemple :

Quatre lapins de poids à peu près égal (2300 à 2500 gr.), reçoivent à la même heure, dans la veine marginale de l'oreille, une égale dose de toxine diphtérique (0,04 c.c.); deux d'entre eux sont placés dans une étuve convenablement aérée et tenue à la température uniforme de 30°C., les deux autres sont tenus à une température moyenne de +3°C. Les phénomènes thermiques se résument dans le tableau suivant :

(1) J. COURMONT et M. DOYON : Mém. cité. Arch. de physiologie, avril 1895, p. 258.

Milieux	Numéro d'ordre	Début net de la chute de l'hyperthermie	Début de la tempér. subnormale	Mort en heures après l'injection	Température rectale au moment de la mort
30° étuve	Lapin 26	22 h. 30'	32	38	33°
30° étuve	Lapin 27	23 h. 30'	31	36	32°
3° cour	Lapin 28	23 h.	27	35	30°
3° cour	Lapin 29	22 h. 30'	27	40	29°

On voit donc, que l'hyperthermie décroissante débute chez tous ces animaux en moyenne après 23 heures. A partir de ce moment la chute des températures devient plus rapide chez les animaux tenus au froid, les amenant à la phase hypothermique environ après 27 heures; chez les animaux tenus à l'étuve le début de cette phase est retardé (31 à 32 heures après l'injection).

Malgré cela, et contrairement à ce qu'on aurait pu croire, la température ambiante n'a aucun effet sur la rapidité de la mort, qui chez les uns comme chez les autres survient après 35 à 40 heures.

Cette soustraction plus grande de calorique par le milieu froid se comprend d'autant plus facilement que l'hyperthermie décroissante s'accompagne de phénomènes vasodilatateurs intenses et d'après Arloing et Laulanié, d'une chute des combustions organiques au dessous du taux normal.

En résumé, la température du milieu ambiant n'abrège pas la lutte fébrile contre le poison, mais une fois l'équilibre rompu, comme dans les maladies du cœur, la soustraction d'une quantité de chaleur par le milieu froid se fait sentir par une chute plus rapide et plus considérable de la température, sans que la rapidité et l'intensité de cette chute augmente l'effet léthal de la toxine sur des fonctions plus importantes.

Nous venons de démontrer que l'hyperthermie décroissante débute, chez les animaux soumis à ce genre d'expérience, après un temps sensiblement égal. Il nous faut toutefois signaler une particularité que nous avons observée régulièrement dans la marche de la température chez les animaux mis à l'étuve.

La phase d'hyperthermie décroissante débute en effet au moment voulu par la quantité de poison administré. Mais au lieu qu'à partir de ce moment, la chute de la température se continue uniformément, nous avons constaté que le thermomètre, qui indiquait une température voisine de la normale, oscillait passagèrement et remontait parfois de 0°9. Cette période oscillatoire, chez un animal qui avait reçu une dose de poison diphtérique légèrement inférieure à la dose toxique aiguë, a duré

pendant près de 30 heures et la mort n'est survenue qu'après 70 heures.

Voici, en détail, une de nos expériences.

Un lapin de 2170 gr. qui se trouve dans l'étuve depuis 5 heures sans que sa température rectale ait changé, reçoit le 26 décembre, à midi, 0,03 c.c. de toxine diphtérique. Aussitôt injecté, il est replacé dans l'étuve à 30°. La température a présenté la marche suivante :

26 déc. 10 heures.	38°5	
» 12 »	38°5	➞ injection.
» 18 »	39°8	
» 22 »	39°8	
27 déc. 7 »	38°3	
» 11 »	38°	
» 14 »	38°2	
» 15 »	38°5	
» 20 »	38°4	
» 21 »	38°5	
» 22 »	38°3	L'animal meurt dans la nuit.

Les expériences d'Arloing et Laulanié prouvent que la phase d'hyperthermie décroïssante s'accompagne d'une diminution dans les combustions, conséquemment dans la thermogenèse. On comprend dès lors, qu'une température ambiante de 30°, contre laquelle l'organisme, même normal, doit lutter par vasodilatation, polypnée thermique etc. pour ne pas devenir hyperthermique, puisse conserver plus longtemps à l'organisme intoxiqué une température voisine de la normale, grâce peut-être au mécanisme régulateur de son centre thermique.

Tous les faits observés jusqu'à présent, montrent que les deux phases finales de l'intoxication diphtérique : hyperthermie décroissante et hypothermie, sont, aux points de vue de leur durée et de leur intensité, très sensibles aux variations de causes externes. Au contraire les phases du début sont constantes dans leur allure et ne subissent pas ces influences. Par conséquent, l'animal intoxiqué même par une dose 100 fois mortelle en injection intraveineuse présente encore la phase fébrile de l'hyperthermie. Il nous paraît dès lors très peu probable qu'elle fasse jamais défaut en cas d'infection diphtérique.

Il semblerait donc plus rationnel, au lieu de maintenir la division des phases thermiques assez complexe d'Arloing, d'adopter celle, plus simple, de Courmont. Nous diviserions à ce point de vue l'évolution de l'intoxication diphtérique en trois périodes.

1° *Période latente,* quelquefois très courte;

2° *Période d'hyperthermie croissante* qui commence 15 minutes à 2 heures après l'injection, et se caractérise par une ascension de la température centrale; elle se maintient à son maximum pendant un certain temps, (hyperthermie stationnaire) et s'accompagne de combustions plus grandes.

3° *Période de chute de la température,* qui survient 5 à 30 heures en moyenne après le moment de l'injection. La température surnormale s'abaisse et peut tomber en dessous de la normale en même temps que les combustions diminuent.

§ 4. Influence de l'immobilisation de l'animal.

Ce que nous venons de dire s'applique à des animaux intoxiqués, mais laissés à l'état de liberté. Comme l'étude de l'appareil circulatoire pendant l'intoxication, imposait la fixation de l'animal, nous avons préalablement examiné si l'immobilisation avait quelque influence sur l'évolution thermique, afin de pouvoir établir plus tard, plus sûrement, la connexité entre les modifications thermiques et les modifications circulatoires; surtout que certains faits portés à notre connaissance, nous ont démontré que cette précaution était loin d'être superflue.

Ainsi :

Trois lapins, de poids à peu près égal, sont immobilisés sur le dos; le thermomètre est placé dans le rectum et fixé à l'appendice caudal, de manière à pouvoir suivre les déplacements de l'animal et à rester à la même profondeur. La température normale étant prise, nous gardons l'un des animaux comme témoin, et injectons aux deux autres une dose aiguë de toxine diphtérique.

Voici la marche suivie par les températures dans ces conditions.

LAPIN TÉMOIN, 48		LAPIN INTOXIQUÉ, 49		LAPIN INTOXIQUÉ, 50	
Heures	Température	Heures	Température	Heures	Température
14 h. 30′	38°8	14 h. 35′	38°9	14 h. 40′	38°7
14 h. 55′	38°9	15 h. injection	39°	15 h. injection	38°8
15 h. 20′	37°7	15 h. 20′	38°7	15 h. 20′	38°7
15 h. 30′	37°9	15 h. 30′	38°5	15 h. 30′	38°6
15 h. 45′	37°1	15 h. 45′	38°3	15 h. 45′	38°4
15 h. 50′	37°	15 h. 50′	38°2	15 h. 50′	38°3
16 h.	36°8	16 h.	38°1	16 h.	38°2
16 h. 15′	36°7	16 h. 15′	38°15	16 h. 15′	38°1
16 h. 20′	36°65	16 h. 20′	38°2	16 h. 20′	38°2
16 h. 30′	36°7	16 h. 30′	38°1	16 h. 30′	38°2
16 h. 45′	36°6	16 h. 45′	38°15	16 h. 45′	38°15
17 h.	36°7	17 h.	38°1	17 h	38°15
17 h. 30′	36°75	17 h. 30′	38°2	17 h. 30′	38°15
18 h.	36°7	18 h.	38°1	18 h.	38°1
18 h. 30′	36°65	18 h. 10′	38°	18 h. 10′	38°
19 h.	36°7	18 h. 20′	37°9	18 h. 20′	37°95
		18 h. 30′	38°	18 h. 30′	38°
		18 h. 40′	38°	18 h. 40′	38°
		18 h. 50′	37°9	18 h. 50′	38°95
		19 h.	37°9	19 h.	37°9
		19 h. 30′	37°5	19 h. 30′	37°8
		19 h. 50′	37°3	A ce moment l'animal est détaché et mis en cage, la température rectale présente les variations suivantes :	
		20 h.	36°5	19 h. 50′	37°3
		L'animal est trouvé mort sur la planche, le lendemain matin.		20 h.	37°6
				21 h. 45′	39°4
				le lendemain	
				7 h. 45′	39°8
				11 h. 40′	37°8
				13 h.	35° mort de l'animal.

Comme on le voit chez le lapin témoin, par suite de l'immobilisation, la température d'abord légèrement surnormale (à la suite des efforts que fait l'animal pour se dégager des mains de l'opérateur et se détacher de l'appareil), tombe rapidement d'environ 2°C et oscille ensuite, pendant des heures, entre 36°6 et 36°8.

Par contre, chez les lapins intoxiqués, la température rectale, d'abord d'environ 39°, descend légèrement à 38°1, 38°2 autour de laquelle elle

oscille pendant plus de 4 heures, puis tombe en dessous de 38° et même au dessous de 37°, après 5 heures chez le lapin 49.

L'hyperthermie si caractéristique chez un animal en liberté, ne se manifeste donc pas par une température surnormale, mais se traduit par une chute beaucoup moins grande de la température.

Si l'animal intoxiqué reste immobile sur la planche, il succombe finalement dans un état d'hypothermie considérable : c'est ce qui explique la mort précoce de l'animal 49. Par contre, si l'on rend la liberté à l'animal intoxiqué, dont la température baissait de plus en plus, (lapin 50), celle-ci se relève après une demie heure, et après une heure environ, elle atteint la température fébrile de 39° à 40°. Puis, comme chez un animal qui n'a pas été fixé, survient la période de chute de la température, et finalement l'animal meurt, avec une température inférieure à la normale (35°).

Par conséquent la température mesurée dans le rectum d'un lapin fixé dont nous inscrivions les phénomènes circulatoires, doit être corrigée par l'influence hypothermisante de la fixation. Nous nous sommes guidé d'autre part sur la dose injectée, sur la durée de l'intoxication et sur la température rectale avant la fixation, pour la relation à établir entre les troubles thermiques et circulatoires.

§ 5. Influence de l'asphyxie.

Au cours de certaines de nos expériences sur la circulation, nous avons fréquemment provoqué une asphyxie passagère, de la manière que nous indiquerons plus loin, en même temps que nous notions la température rectale de ces animaux. Cela nous amène à dire ici quelques mots de cette influence, dont les éléments comparatifs sont fournis par le tableau suivant : il se rapporte à trois lapins immobilisés, dont un témoin non intoxiqué et un intoxiqué sont soumis à des expériences d'asphyxie passagère, le troisième intoxiqué est laissé comme tel :

LAPIN 39, 1880 gr., témoin			LAPIN 37, 1780 gr. intoxiqué depuis 20 heures			LAPIN 24, 1685 gr. intoxiqué depuis 23 heures		
Heures	Température.	Observations	Heures	Température.	Observations	Heures	Température.	Observations
4 h.36'	38°7		10 h. 45'	38°2		10 h.	38°4	laissé au repos.
4 h.37'	38°7		11 h. 10'	37°1		10 h. 45'	35°6	»
4 h.38'	38°7	asphyxie.	11 h. 20'	36°7		11 h.	34°9	»
4 h.39'	38°7		11 h. 25'	36°4		11 h. 15'	34°2	»
4 h.40'	38°6		11 h 30'	36°2	forte agitation de l'animal.	11 h. 30'	33°4	»
4 h.45'	38°6		11 h. 35'	36°2		11 h. 45'	33°2	»
4 h.50'	38°65		11 h. 40'	35°9		12 h.	32°8	»
4 h.51'	38°7	asphyxie.	11 h. 45'	35°7	asphyxie.	12 h. 10'	32°6	»
4 h.52'	38°6		11 h. 48'	35°8		12 h. 15'	32°5	»
4 h.55'	38°6		11 h. 49'	35°6		12 h. 30'	32°2	»
4 h.56'	38°55		11 h. 53'	35°4		12 h. 45'	31°5	»
4 h.58'	38°6		11 h. 55'	35°3		14 h. 15'	28°7	»
5 h. 2'	38°65		12 h.	35°1		14 h. 50'	28°	mort de l'animal.
5 h. 5'	38°7		12 h. 2'	35°1				
5 h. 6'	38°75	asphyxie.	12 h. 4'	35°15				
5 h. 7'	38°7		12 h. 5'	35°	asphyxie.			
5 h. 8'	38°7		12 h.5'5"	34°9				
5 h. 9'	38°6		12 h. 6'	34°8				
5 h.25'	38°6		12 h. 7'	34°7				
5 h.30'	38°4		12 h. 9'	34°6				
5 h 40'	38°3		12 h. 15'	34°6				
5 h.45'	38°1		12 h. 20'	34°5				
5 h.50'	37°9		12 h. 27'	34°5				
6 h. 5'	37°5		12 h. 28'	34°55	asphyxie.			
6 h.25'	37°3		12 h. 29'	34°4				
6 h.35'	37°1		12 h. 30'	34°3				
6 h.50'	37°		12 h. 31'	34°1				
			12 h. 33'	34°1				
			12 h. 40'	34°05				
			12 h. 41'	34°				
			12 h. 42'	34°1	asphyxie.			
			12 h. 43'	34°05				
			12 h. 44'	34°				
			12 h. 45'	33°9				
			12 h. 50'	33°6				
			13 h.	33°5				

Comme on le voit, chez l'animal témoin fixé, ainsi que chez l'animal fixé et intoxiqué la température rectale s'élève très légèrement pendant la période asphyxique et par conséquent convulsive, ce qui est dû, sans aucun doute, à la contraction musculaire et peut-être à un certain degré de congestion de la muqueuse rectale par vasodilatation. Puis la température continue sa chute régulière.

On aurait pu croire que des asphyxies répétées, ajoutant leur effet nuisible à l'intoxication diphtérique auraient eu pour conséquence de précipiter la mort de l'animal; il paraît n'en être rien, puisque l'animal 24, intoxiqué au même degré et au même moment, fixé en même temps, mais non soumis aux effets d'asphyxie, a présenté une chute de température plus rapide et est mort plus tôt. Cela tendrait plutôt à démontrer, sans que nous y ajoutions de l'importance, que les efforts nerveux et musculaires provoqués par l'accumulation de l'anhydride carbonique et l'absence partielle d'oxygène fortifient l'organisme dans sa lutte contre la toxine.

C'est ce qu'apprend le tableau suivant :

	Température au début de l'expérience	Température 2 heures plus tard	Perte de tempér. centrale
Lapin témoin, fixé, mais laissé au repos	38°9	36°6	2°3
Lapin non intoxiqué, *asphyxie* . . .	38°7	37°1	1°6
Lapin intoxiqué fixé, laissé au repos .	38°4	32°8	5°6
Lapin intoxiqué fixé, *asphyxie* . . .	38°3	33°9	4°4

DEUXIÈME PARTIE.

Action de la toxine diphtérique sur la circulation sanguine.

En 1894, Enriquez et Hallion (1) publièrent un travail fort intéressant, dans lequel ils relatent l'action produite sur la circulation sanguine et la respiration du chien, par l'injection intraveineuse d'une dose massive de toxine diphtérique.

Ces auteurs signalent, comme fait capital, l'existence d'une longue période latente, pendant laquelle la circulation et la respiration ne subissent aucune modification. Puis, après plusieurs heures seulement, la pression artérielle descend par degrés au dessous du niveau physiologique et finit par devenir presque nulle au moment où l'animal tombe dans le coma.

Plus tard, d'autres observateurs étudièrent l'action des toxines en

(1) Enriquez et Hallion : *Sur la période d'incubation dans les empoisonnements par toxines microbiennes*. Société de biologie, décembre 1894.

général, sur la circulation sanguine. Ils signalèrent les symptômes cardiaques et vasculaires principaux de l'intoxication diphtérique, sans toutefois se livrer à des recherches systématiques.

Nous pouvons citer ici les noms de CHARRIN et GLEY (1), ARLOING (2), CHARRIN et BARBIER (3), CHARRIN et CLAUDE (4). Tous, à propos de la toxine diphtérique, insistent sur la longue durée de la phase dite d'incubation.

Dans la première partie de notre mémoire, nous avons montré que cette période latente d'intoxication, si longue pour les auteurs, se réduit en réalité à un temps très court et nous avons précisé la valeur qu'il faut accorder à cette « incubation silencieuse ».

Quant aux observations cliniques sur l'état de l'appareil circulatoire au cours de la diphtérie, elles sont très éparses et peu précises. BAGINSKY (5) les résume fort bien dans son récent travail « Ueber Diphterie und diphteritischen Croup ». On peut les dire en ces quelques mots : diminution de la pression artérielle, accélération du cœur, affaiblissement des bruits du cœur, arythmie pendant les efforts respiratoires, puis, dédoublement de la contraction des ventricules avec production de bruit de galop, enfin, paralysie cardiaque et mort.

Nous pouvons dire déjà ici, que ces données cliniques s'harmonisent parfaitement avec les observations au cours des expériences. L'importance du rôle de la toxine dans la diphtérie et l'utilité de son étude approfondie, se trouvent, une fois de plus, justifiées par cet ensemble de faits cliniques.

Nous allons, dans cette deuxième partie de notre travail, étudier l'action de la toxine diphtérique sur la circulation; c'est-à-dire nous rendre compte de l'état dans lequel se trouve l'appareil circulatoire en général, sans nous occuper du liquide sanguin.

Il y a à ce point de vue, deux facteurs à considérer :

1° le cœur,

2° les vaisseaux,

dont la résultante d'action détermine la pression sanguine, la fréquence du cœur, la régularité de cet organe, et le débit en général.

---

(1) CHARRIN et GLEY : Société de biologie, 26 nov. 1892 et C. R. Ac. Sc., juin 1893.

(2) ARLOING : *Etude sur le sérum antidiphtérique et son action antitoxique.* Arch. intern. de pharmacodynamie. vol. V, fasc. V et VI, 1899.

(3) CHARRIN et BARBIER : Arch. de physiologie, juillet 1897.

(4) CHARRIN et CLAUDE : *La botuline et la toxine diphtérique : quelques considérations* Arch. internat. de pharmacodynamie, vol. IV.

(5) A. BAGINSKY : Die deutsche Klinik, 1901, 2. Lieferung, Bd. II, S. 14.

L'enregistrement de ces différentes particularités circulatoires, et des modifications artificielles provoquées du côté du cœur et des vaisseaux, soit directement, soit indirectement par les agents indiqués plus loin, permettra de nous faire une opinion exacte sur l'état de la circulation pendant l'intoxication diphtérique.

Ici, comme pour l'étude de la température du corps, nous n'avons injecté la toxine diphtérique que chez le lapin, et nous avons intoxiqué nos animaux d'après les différents modes indiqués plus haut.

Pour enregistrer les modifications circulatoires, nous nous sommes servi du kymographe de GAD (décrit dans son traité de physiologie, p. 387 et suivantes) (1), qui rend les oscillations circulatoires au moins avec autant de fidélité que les autres kymographes et a, en outre, le grand avantage de permettre facilement un enregistrement pendant de longues heures.

Nos animaux étaient intoxiqués, par des doses aiguës de poison diphtérique, tantôt simplement mortelles, tantôt plusieurs fois mortelles.

L'animal mis en expérience, était injecté soit plusieurs heures avant sa fixation sur l'appareil de CZERMAK, soit peu après sa fixation, pour nous rendre compte des effets tardifs et immédiats d'une injection toxique.

Nous avons toujours pris la pression sanguine dans la carotide, une canule et un tube de verre reliant l'artère au kymographe de GAD et au tambour enregistreur de LUDWIG. Et nous nous sommes servi d'une solution de sulfate de magnésium d'une densité voisine de 1,050 telle que la recommande I. RONSSE (2). Cette solution nous a donné les bons résultats vantés par cet auteur. Enfin, pour marquer le temps, nous avons employé le chronographe à secondes de JACQUET.

Nous avons ainsi pris un grand nombre de graphiques et nous allons résumer brièvement nos observations en relevant les faits particuliers à chaque expérience, pour les synthétiser et les discuter ensuite.

Nous suivrons l'ordre que voici :

I. Action des doses toxiques aiguës simplement mortelles.

II. Action des doses toxiques plusieurs fois mortelles.

III. Réactions que peut encore opposer le système circulatoire des animaux intoxiqués à certaines influences physiques, chimiques et thérapeutiques.

---

(1) GAD, HEYMANS et MASOIN : Traité de physiologie humaine, 1895.

(2) I. RONSSE : *Etude comparée de l'action physiologique et thérapeutique des chlorhydrates d'hydrastinine et de cotarnine.* Arch. intern. de pharmacodynamie, vol. V, p. 32.

Dans cet ordre d'idées nous passerons successivement en revue : 1º l'action de l'électrisation du pneumogastrique, 2º l'action de l'électrisation du nerf crural, 3º l'action de l'asphyxie, 4º l'influence de certaines substances à action directe sur l'appareil vasomoteur.

I. ACTION DES DOSES TOXIQUES AIGUËS SIMPLEMENT MORTELLES.

Nous avions commencé la série de nos expériences en injectant nos animaux après l'immobilisation et la prise de la pression sanguine normale. Mais, comme nous l'avons appris par la suite, et comme le démontre le graphique nº IX, même pour des doses toxiques plusieurs fois mortelles (1 c.c. de toxine pure, en injection intraveineuse), l'action de la toxine diphtérique ne se fait sentir sur l'appareil circulatoire que plusieurs heures (5—6) après l'administration.

Dans nos expériences d'intoxication par des doses simplement mortelles, nous avons, à plus forte raison, observé que la pression sanguine restait normale pendant plusieurs heures, alors que la température rectale baissait déjà depuis longtemps.

On serait donc tenté de croire, comme le veulent tous les auteurs précités, que la toxine diphtérique n'agit sur l'appareil circulatoire qu'après une longue période d'incubation. Mais nous n'oserions nier l'existence possible de certaines modifications qui seraient le pendant de celles observées pour la température. Il est même plus que probable, que pendant l'accès fébrile le cœur s'accélère et que la pression sanguine s'élève. Mais n'oublions pas que pour inscrire ces modifications circulatoires, il faut immobiliser l'animal, et nous avons appris que ces conditions d'observation sont très préjudiciables à l'évolution normale, pourrait-on dire, de l'intoxication.

Nos expériences nous ont enseigné que, pour une intoxication aiguë simplement mortelle, les modifications circulatoires ne deviennent sensibles, par les moyens d'investigation dont nous pouvons disposer, qu'après 24 à 28 heures; alors que, comme nous le savons déjà, la température est devenue subnormale.

Le graphique nº I permet de constater les phénomènes circulatoires du lapin qui, depuis 27 heures, se trouve sous l'influence d'une dose aiguë simplement mortelle de toxine diphtérique. Au-dessus de chaque tronçon de graphique sont marquées les heures comptées à partir du moment de l'injection, ainsi que les températures rectales à ces moments.

Comme on le voit par ce tracé, à ce moment tardif et avancé de l'intoxication diphtérique, la pression, au début de l'expérience, est encore

27 h. 35°4 — 28 h. 33° — 29 h. 31°6 — 30 h. 30°1

Graphique n° I. — Pression carotidienne. Lapin n° VI, 2050 gr., injecté depuis 27 heures. (0,025 c.c. de toxine diphtérique.)

37°6 — 0 h. — 37°5 — 1 h. 30′ 36° — 2 h. 30′ 34°2

4 h. 33°2 — 5 h. 32°6 — 6 h. 32° — 6 h. 25′ 32°

Graphique n° II. — Pression carotidienne chez un lapin (n° IX) de 1505 gr., qui reçoit, au moment de l'expérience, 1 c.c. de toxine diphtérique pure.
C = contractions de l'animal.

sensiblement normale. Puis, peu à peu surviennent les modifications suivantes. La pression sanguine diminue graduellement; elle tombe de 80 ou 90 millimètres de mercure en moyenne, jusqu'à 30, même 25 ou 20 millim.; l'amplitude des pulsations cardiaques diminue aussi progressivement à mesure que le degré de l'intoxication augmente; la fréquence du cœur diminue dans des proportions analogues, au point que vers la fin de la vie de l'animal on ne compte plus que 2 ou même 1 pulsation ventriculaire par seconde. C'est au cours de cette baisse fonctionnelle considérable, que l'animal meurt. Et pendant toute la durée de l'expérience, le cœur est régulier(1).

I. Action des doses toxiques plusieurs fois mortelles.

Les phénomènes observés au cours de cette intoxication suraiguë sont le pendant de ce que nous avons signalé pour la marche descendante de la température dans ces mêmes conditions.

On peut les résumer en disant qu'ils ne diffèrent de ceux décrits ci-dessus que parce qu'ils se montrent plus tôt et que leur allure est plus rapide.

C'est ce que montre le graphique n° II.

L'animal était fixé sur l'appareil de CZERMAK et nous avions pris le tracé de la pression pendant quelques minutes déjà, quand nous lui avons injecté dans la veine auriculaire 1 c.c. de toxine diphtérique. Ce moment et cette opération sont figurés sur le graphique ci-dessus par la flèche verticale qui se trouve sur la première ligne. Il faut attendre jusqu'à la quatrième heure avant de voir baisser la pression sanguine d'une quantité encore très faible (de 80 millim., la normale, à 70 millim.). Mais deux heures plus tard elle tombe à la moitié environ de cette pression (40 millim. de mercure environ). Six heures et vingt-cinq minutes après le moment de l'injection, le cœur ne se contracte plus que deux fois par seconde et les oscillations respiratoires disparaissent du tracé. L'animal meurt quelques minutes plus tard dans un collapsus prononcé.

III. Réactions que peut encore opposer le système circulatoire des animaux intoxiqués, a certaines influences physiques, chimiques et thérapeutiques.

Les modifications circulatoires qui surviennent sous l'influence des intoxications par doses simplement et plusieurs fois mortelles, ne pré-

(1) Afin de ne pas compliquer les expériences et d'obtenir des résultats plus exacts, nous avons opéré toujours sur des animaux non anesthésiés.

sentent, comme on le voit, rien de bien particulier. Nous ne nous sommes donc pas attardé aux détails de cette question et avons recherché par différents moyens dans quel état se trouvait l'appareil circulatoire.

Toutes les expériences qui suivent ont été faites chez des animaux qui étaient depuis 20 heures au moins sous l'influence d'une dose aiguë, simplement mortelle (soit 0,025 c.c.) de toxine diphtérique.

Nous allons passer rapidement en revue :

A) *Action de l'innervation du nerf pneumogastrique.* Comme nous l'enseigne la physiologie, l'excitation électrique du bout périphérique du pneumogastrique, après section de ce nerf, produit, chez un animal sain, un ralentissement considérable des battements du cœur. Ce ralentissement, qui peut même aller jusqu'à l'arrêt, s'accompagne d'une chute de la pression sanguine. L'excitation du bout périphérique conserve intégralement son influence chez le lapin intoxiqué.

La nature et les effets de l'excitation du bout central du pneumogastrique sont moins bien connus et plus inconstants. TIGERSTEDT, dans son « Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes », 1893, nous dit au chapitre : *Herzreflexe von anderen centripetalen Nerven als denen des Herz selbst,* p. 282, « Unter solchen Umständen findet man auch bei Thieren, bei welchen, » wie immer beim Kaninchen, der Depressor und der Vagus nicht in » derselben Scheide verlaufen, verschiedene Ergebnisse bei verschiedenen » Individuen derselben Thierart; das eine Mal erscheint eine Druck- » steigerung, das andere Mal eine Drucksenkung. »

Nous avons voulu vérifier si, chez un animal empoisonné déjà profondément par la toxine diphtérique, les excitations électriques des bouts central et périphérique du pneumogastrique provoquaient encore les phénomènes typiques.

L'examen comparatif des deux graphiques suivants, pris, l'un (graphique n° III) chez un lapin témoin, l'autre (graphique n° IV) chez un animal intoxiqué depuis 24 heures, nous apprend que ces phénomènes sont conservés sinon quantitativement, au moins qualitativement.

Chez l'animal intoxiqué, les centres d'origine du pneumogastrique semblent moins excitables que chez l'animal normal. Au cours de trois expériences nous avons observé ce même effet déprimant indiqué dans le graphique ci-dessus. Malgré cela, et quoique cela semble contraire à ce qui s'observe habituellement, nous ne pouvons attribuer à ce phénomène une plus grande importance (voir p. 34, TIGERSTEDT).

B) *Action de l'innervation du nerf crural.* L'excitation du nerf crural par réflexe circulatoire provoque, comme on sait, une augmentation de la pression sanguine.

P. C.

P. P.

Graphique nº III. — Lapin témoin.

P. C. = Effet d'une excitation électrique du bout central du nerf pneumogastrique.

P. P. = Effet d'une excitation électrique du bout périphérique du nerf pneumogastrique.

P. C.

P. P.

Graphique nº IV. — Lapin intoxiqué depuis 24 heures.

P. C. }
P. P. } Mêmes significations que dans la légende ci-dessus.

Cr. N.

Cr. I.

Graphique nº V. — Action sur la pression sanguine de l'excitation du nerf crural.

Cr. N : chez un lapin témoin.

Cr. I : chez un lapin intoxiqué.

Chez un animal intoxiqué, au contraire, l'excitation de ce nerf ne modifie pas sensiblement la pression.

C'est ce que montre le graphique nº V.

Cela semble indiquer, dans le cas précédent, comme dans celui-ci, que les centres d'origine du pneumogastrique, comme les centres réflexes sur lesquels agit le nerf crural, sont devenus beaucoup moins excitables, ont perdu en quelque sorte leur influence sur l'appareil circulatoire.

Comme je l'ai dit dans la note de la page 22, nous n'avons jamais narcotisé nos animaux. Le lapin fixé sur l'appareil immobilisateur fait donc assez fréquemment, même pendant l'empoisonnement profond par la toxine diphtérique, des efforts pour se détacher. Il exécute, à cet effet, des contractions dans les muscles des membres et dans les muscles du tronc.

Pendant ces contractions, et à toutes les périodes de l'intoxication, jusque près de l'agonie, la pression se relève, l'amplitude augmente, ainsi que la fréquence.

La contraction musculaire a donc manifestement conservé une influence sur la circulation. Est-ce par simple effet mécanique, ou par influence nerveuse? Les faits relevés plus haut tendraient à exclure cette dernière.

c) *Action de l'asphyxie.* Quelque soit le mécanisme (cardiaque ou vasculaire) par lequel le défaut d'absorption d'oxygène d'élimination d'anhydride carbonique, en d'autres mots l'asphyxie, provoque le ralentissement du cœur et le relèvement de la pression sanguine, ces modifications circulatoires surviennent également, au moins qualitativement, chez l'animal se trouvant sous l'influence de la toxine diphtérique.

Pour réaliser ces expériences d'asphyxie, nous avons trachéotomisé nos animaux et les avons intubés avec une canule munie d'un robinet, taillé de façon à permettre la respiration par les voies naturelles, la respiration dans un milieu quelconque, enfin, l'occlusion complète de la trachée.

L'occlusion complète de la trachée est très mal supportée par les animaux. Cet obstacle mécanique à la fonction respiratoire provoque immédiatement chez l'animal des efforts respiratoires convulsifs auxquels participent bientôt tous les muscles du corps.

La brusque modification dans la tension gazeuse de la cavité thoracique étant de nature à fausser nos expériences, nous avons préféré nous servir d'une méthode moins brutale qui éliminait cette cause d'erreur, mais rendait l'asphyxie plus lente.

I

II

III

Graphique nº VI. — Effet d'une asphyxie partielle et passagère sur la pression sanguine d'un lapin intoxiqué depuis 26 heures par une dose mortelle aiguë de toxine diphtérique. — L'expérience d'asphyxie commence sur la première ligne de ce graphique, à la lettre S; elle se termine au commencement de la 3e ligne, en S'. Après une première contraction faible, C, la pression sanguine s'élève notablement; les contractions suivantes, un peu plus fortes, exagèrent encore la hauteur de la pression sanguine et rendent le cœur lent et irrégulier.

La canule trachéale porte une tubulure latérale située au niveau du robinet. Nous avons mis cette tubulure en relation avec un petit sac élastique, facilement compressible et d'une capacité sensiblement analogue à celle des poumons du lapin de taille moyenne. Nous exprimions, par simple compression, l'air contenu dans ce petit ballon, pendant que l'animal respirait à l'air libre et profitions de la fin d'une inspiration de l'animal pour tourner le robinet de la canule de façon qu'en expirant, le lapin chassait tout l'air de ses poumons dans le ballon et le remplissait. L'animal respirait ainsi toujours le même air de plus en plus pauvre en oxygène, et plus riche en CO_2 et en vapeur d'eau. Il pouvait supporter cet état, quelquefois pendant plus de 2 minutes sans présenter ces folles agitations. Quand les accès convulsifs se montraient, nous rétablissions la respiration à l'air libre.

Nous avons, ainsi, pris des graphiques de la pression sanguine chez des lapins non intoxiqués et chez des lapins en pleine intoxication, et reproduisons un graphique montrant les phases intéressantes de ces phénomènes.

En comparant le graphique nº VI avec celui pris chez un lapin témoin, non intoxiqué, graphique nº VII, il est aisé de s'assurer que les troubles circulatoires dûs à l'asphyxie diffèrent tout au plus quantativement.

D) *Influence de certaines substances à action directe sur l'appareil vasomoteur.* Dans les expériences qui précèdent, nous venons de démontrer que le cœur et son appareil nerveux, tout en étant fortement déprimés à un certain moment de l'intoxication diphtérique, n'en conservent pas moins, à un certain degré, leur pouvoir réactionnel physiologique (ralentissement et même arrêt du cœur par excitation du bout périphérique du pneumogastrique; modification de la pression sanguine par l'excitation du bout central, action réflexe par l'excitation du nerf crural (?) et par l'asphyxie).

Ces diverses modifications circulatoires sont en partie le fait d'une modification fonctionnelle du cœur; mais d'autres peuvent, au moins en partie, être dues à une action vasomotrice.

Il était donc intéressant d'explorer l'état fonctionnel des vaisseaux.

La chute progressive de la pression sanguine, peut être due en partie à une diminution de l'énergie cardiaque, en partie à un relâchement vasculaire. Nous avons vu que si le cœur se contracte moins énergiquement, on peut pourtant, par des stimulants plus énergiques relever encore notablement la pression sanguine. De même, l'appareil vasculaire, tout en étant relâché pendant l'intoxication diphtérique, est encore capable d'une

A

S

B

S'

25 sec.
après B.

Graphique n° VII. — Influence de l'asphyxie partielle et passagère chez un lapin témoin non empoisonné par la toxine diphtérique. Elle a duré de S à S', soit pendant 58 sec., sans que l'animal se soit notablement agité.

A

7,25

7 h. 28' 7 h. 30' 7 h. 32' 7 h. 40'

Graphique n° VIII. — Lapin non intoxiqué. — Extrait capsulaire.
A : moment de l'injection.

vasoconstriction générale et énergique, provoquant de la part du cœur un réveil d'activité dépassant même notablement la normale.

D'après les expériences d'OLIVIER et SCHÄFER[1], de VELICH[2], BARDIER[3], CH. LIVON[4], etc., le meilleur vasoconstricteur, déterminant même après application locale une ischémie extrême limitée, et après injection une vasoconstriction considérable suivie d'une ascension rapide et très forte de la courbe de la pression sanguine, c'est l'extrait de capsules surrénales.

Nous l'avons employé sous forme de solution glycérinée et avons essayé d'abord son activité chez les animaux normaux. A la dose de 0,1 c.c., il provoque, quelques secondes après injection intraveineuse, une augmentation considérable de la pression du sang, et bientôt survient un ralentissement du cœur dont le volume systolique exprimé par la pulsation artérielle augmente considérablement. A ces phénomènes succède la réaction habituelle telle que la signalent L. GUINARD et E. MARTIN[5] (de Lyon) et les auteurs précités.

Le graphique nº VIII représente l'effet sur l'appareil vasculaire, d'une injection de 0,1 c.c. d'extrait de capsules surrénales chez un animal normal.

Chez les animaux en pleine intoxication par le poison diphtérique, alors que la pression sanguine a déjà notablement baissé et que les contractions cardiaques ont diminué à peu près de la moitié en nombre, cette même dose de 0,1 c.c. d'extrait de capsules surrénales provoque encore avec la même rapidité le relèvement de la pression sanguine qui dépasse même la normale. Tout au plus le ralentissement du cœur si caractéristique dans l'expérience précédente est-il ici de plus courte durée. Bientôt la pression surnormale baisse, devient subnormale et au bout d'une demie heure, elle devient agonique.

On peut se rendre compte de l'action rapide et si énergique de l'extrait

---

(1) G. OLIVIER and E. A. SCHÄFER : *The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules*. Journ. of physiologie, XVIII, 3, p. 230.

(2) VELICH : *Ueber die Veränderungen der Blutcirculation nach Einwirkung der Nebennieren-extractes*. Wiener allg. med. Zeitung, 1897, S. 301.

(3) E. BARDIER : *Action de l'extrait capsulaire sur le cœur du lapin*. Arch. de physiol. (5), X, 2, p. 370.

(4) CH. LIVON : *Action des extraits d'hypophyse et des capsules surrénales sur les centres vasomoteurs*. Vgl. Centralbl. XIII, S. 244.

(5) L. GUINARD et E. MARTIN (de Lyon) : *Contribution à l'étude des effets du suc surrénal. Action de l'extrait de capsules d'un homme sain*. Journal de physiologie et de pathologie générale, I, 1899, p. 774.

4 h. 10' 36°7 5 h. 36°9 5 h. 30' 36°7 10 h. 45' 34°5 11 h. 34°3

4, 10

A 1 c.

C

11, 31. 34°

c. S=0,1

F

11 h. 35' 33°8 Minuit 33°5 25 min. mat 33°

Graphique n° IX. — Lapin 21. 2400 gr., reçoit en A, 1 c.c. de toxine diphtérique pure (veine oreille). Effet d'une injection de 0,1 c.c. d'extrait de capsules surrénales, 7 heures plus tard.

8 h. 35′

A

B

8 h. 42′ 8 h. 45′ 8 h. 50′ 8 h. 52′ 8 h. 55′

+ 8,57

Graphique nº X. — Effet d'une injection de 0,1 c.c d'extrait fluide de capsules surrénales, chez un lapin intoxiqué depuis 26 heures par une dose mortelle aiguë de toxine diphtérique.

capsulaire par l'examen du graphique nº IX. Le lapin 21, auquel il est emprunté, était lié sur l'appareil de CZERMAK depuis un quart d'heure quand nous lui avons injecté dans la veine auriculaire 1 c.c. de toxine diphtérique pure. Sept heures plus tard, nous avons injecté l'extrait capsulaire. A ce moment l'intoxication diphtérique était devenue profonde. L'animal est mort 50 minutes après cette injection, après avoir réagi énergiquement.

Même à cette période presque agonique, l'extrait de capsules surrénales est encore capable de développer à un très haut degré son action si caractéristique sur la pression sanguine et sur les contractions cardiaques.

Comme on le voit chez le lapin qui a fourni le tracé nº X, et qui depuis 26 heures était intoxiqué par une dose mortelle aiguë de toxine diphtérique, alors que la pression sanguine était tombée à 50 millimètres de mercure environ, que le cœur ne se contractait plus qu'environ une fois par seconde, qu'en un mot la mort de l'animal était proche, l'injection de 0,1 c.c. d'extrait capsulaire provoqua, après une période latente, il est vrai notablement plus prolongée, une ascension lente, mais progressive de la pression sanguine. De sorte que bientôt elle atteignit si elle ne dépassa pas le niveau de la pression normale. En même temps, les contractions cardiaques se ralentirent de plus en plus, jusqu'à demander plus de deux secondes pour une évolution; puis, comme chez un animal non intoxiqué par la toxine diphtérique, la pression baissa, les contractions se précipitèrent (c'est ainsi qu'à 8 h. 50' il s'en produisit environ deux par seconde), mais bientôt, l'intoxication diphtérique progressant, il se produisit un nouveau ralentissement, un abaissement plus considérable de la pression sanguine et finalement l'arrêt du cœur.

Ces expériences démontrent d'une part le pouvoir réactionnel encore très considérable, presque normal, de l'appareil vasculaire vis-à-vis de son plus puissant stimulant : l'extrait de capsules surrénales.

D'autre part elles prouvent que le cœur, trouvant à son débit la voie fortement rétrécie est encore à même de développer presque le même effort, dans le même rythme, que le cœur d'un animal simplement intoxiqué par l'extrait de capsules surrénales.

Une autre substance qui possède aussi une action vasomotrice caractéristique, mais en sens inverse de celle de l'extrait capsulaire, c'est le nitrile malonique.

Injecté aux lapins à une dose de 4 à 6 milligr. par kilogramme d'animal, soit à dose toxique, mais non mortelle, ce nitrile provoque, après dix à

quinze minutes, d'abord une exagération considérable du rythme de Schiff, puis, une vasodilatation maxima durable des deux oreilles.

Chez le lapin injecté par la toxine diphtérique, aux différentes phases de l'intoxication, même pendant la dernière phase circulatoire qui précède la mort, le nitrile malonique provoque dans la vascularisation de l'oreille les modifications dites ci-dessus; à un moindre degré si l'on veut, pendant une durée moins considérable aussi, mais l'action caractéristique de ce poison sur l'innervation vasomotrice de l'oreille persiste malgré l'intoxication. Encore une fois, on observe ici un certain affaiblissement dans l'intensité d'action de cet agent, mais sa réaction qualitative est conservée.

En résumé, les graphiques qui nous renseignent plus spécialement sur l'activité cardiaque, et ceux qui expriment plus particulièrement l'état vasculaire, indiquent, que la circulation sanguine du lapin en plein empoisonnement diphtérique, faiblit uniformément dans ses diverses parties, mais qu'aucune ne disparaît complètement.

En d'autres termes, la toxine diphtérique, ni directement, ni indirectement, ne développe aucune action sélective sur telle partie anatomique ou telle fonction de l'appareil circulatoire.

Comme d'autre part la toxine diphtérique, injectée à n'importe quel point du corps, provoque une réaction locale, on peut admettre qu'à côté de son action nerveuse, elle exerce sur tous les éléments de l'organisme une action nutritive catabolique se manifestant, entr'autres, par la dégénérescence du foie, la congestion des capsules surrénales, l'altération rénale, des myocardites plus ou moins prononcées, etc., que ce même poison en agissant de la même manière sur les diverses parties dont est constitué l'appareil circulatoire, le modifient anatomiquement et le dépriment fonctionnellement.

C'est ce que démontre notre étude expérimentale, et aussi les lésions anatom iques du cœur, spécialement étudiées, entre autres, par RIGAUG, de Lyon.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien. (Vorstand : Prof. Richard Paltauf.)

Ueber Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsaurem und kohlensaurem Ammonium.

von

Dr GEORG JOANNOVICS,

Assistent am Institute.

In einem Vortrage über Cirrhose der Leber, schliesst sich Rovighi (3) am IX. Congresse der italienischen Gesellschaft für innere Medicin der in neuerer Zeit ziemlich allgemein geltenden Anschauung an, dass die Cirrhose eine Erkrankung ist, welche durch Autointoxication des Organismus hervorgerufen ist. Eine ganz besondere Bedeutung schreibt er der Carbaminsäure zu, welche in geringen Mengen auch normalerweise im Körper gebildet wird, die aber unter pathologischen Verhältnissen in vermehrter Menge producirt Leberveränderungen hervorzurufen Imstande ist, welche zur Cirrhose führen. Diese seine Ansicht über die Wirkung der Carbaminsäure auf die Leber stützt er durch Experimente, welche er an Thieren angestellt hat und im Jahre 1899, gemeinsam mit Portioli (4) veröffentlichte. Zu diesen Versuchen verwendete er Kaninchen von 1500 gr., denen er das Ammoniumsalz in wässeriger Lösung subcutan beibrachte. Auf diese Art gelang es ihm Thiere tötlich zu vergiften, wobei die Thiere bei grösseren, einmaligen Gaben von 0,75—1,50 gr. carbaminsaures Ammonium unter tonisch-klonischen Krämpfen, welche sich bis zu tetanischen Krämpfen steigern, acut zu Grunde gehen. Eine mehr chronische Vergiftung erzielte er, wenn er täglich 0,1—0,2 gr. des Salzes unter die Haut injicirte. Solche Thiere lebten 15—30 Tage und starben

nach Verlust von 200—300 gr. ihres Körpergewichtes unter tonisch-klonischen Krämpfen.

Bei der acuten Vergiftung findet er eine auffallende Blütfüllung der erweiterten Capillaren in der Leber. Ferner beschreibt er Herde in beginnender Nekrobiose und eine Vacuolisirung und Rareficirung des Protoplasmas der Leberzeuen. Bei der chronischen Vergiftung erscheint die Leber hart und klein. Die Capillaren sind namentlich um die Vena centralis stark erweitert. Die Leberzellen sind tumeficirt mit schlecht färbbaren Kern, fettig degenerirt und enthalten nicht selten Blutpigment. Um die Aeste der Vena portae und um die Centralvenen findet sich eine kleinzeuige Infiltration und bei jenen Thieren, welche einen Monat lang vergiftet wurden, hat sich ein junges Bindegewebe entwickelt, das von den Verzweigungen der Pfortader gegen das Centrum der Acini zieht. Da ROVIGHI an den so vergifteten Thieren ausserdem Gefässläsionen beobachtete, erklärt er die Leberveränderungen damit, dass es sich um eine Schädigung des intraacinösen Gefässystemes handele, welche übergreifend auf das interlobuläre Bindegewebe dieses zur Proliferation anregt.

Diese Untersuchungen ROVIGHI's wurden nicht weiter nachgeprüft und so erscheint es nicht ungerechtfertigt, wenn ich im folgenden einige einschlägige Versuche mittheile.

Ich habe mich um Läsionen des Lebergewebes zu erzielen, auch des carbaminsauren Ammoniums bedient; dasselbe wurde von MERCK bezogen.

Für meine Experimente kam es mir darauf an, das Gift dem Thiere von Darmtracte her einzuverleiben, um dasselbe durch die Pfortader der Leber zuzuführen. Bei der grossen Labilität der carbaminsauren Salze darf man sich nun nicht der Täuschung hingeben zu glauben, dass die in den Magen eingebrachte Verbindung auch als solche in die Leber gelangt. Im Darmtracte wird dieselbe zerlegt und aus dem carbaminsauren Salze wird das kohlensaure Salz, welches durch die Pfortader der Leber zugeführt wird. Ueberdies ist noch zu berücksichtigen, dass carbaminsaures Ammon auch schon in vitro nach längerem Stehen zu kohlensaurem Ammon wird. Eine Wirkung der per os eingebrachten Carbaminsäure auf die Leber ist demnach a priori nicht zu erwarten, und es ist anzunehmen, dass ihre Salzverbindung sich genau so verhalten wird, wie die Verabreichung des analogen kohlensauren Salzes. Damit fiele aber auch die wesentliche Bedeutung der Carbaminsäure für die Pathogenese der Lebercirrhose, und die Versuche, welche ROVIGHI zur Stütze seiner

Ansicht anführt, sind nicht geeignet ihr das Wort zu reden, zumal er selbst zugibt, dass sich ähnliche Veränderungen auch nach Vergiftung mit Ammoniak vorfinden.

Meine Experimente beziehen sich auf Kaninchen, denen ich per os carbaminsaures Ammon in verschiedenen Quantitäten und in verschieden langen Zeitläufen verabreichte. Die folgenden Beispiele sollen das Vergiftungsbild erläutern.

Versuch I.

Kaninchen, 1800 gr. erhält mittelst Schlundsonde 0,5 gr. carbaminsaures Ammon in Wasser gelöst. Vier Tage später wiegt das Thier 1600 gr. und erhält die gleiche Dosis des Giftes. Am nächsten Tage ist das Körpergewicht auf 1500 gr. gesunken und das Thier erhält wieder die gleiche Quantität carbaminsauren Ammons. Mittags des 6. Tages stirbt das Thier, ohne vorher wesentliche Krankheitssymptome gezeigt zu haben, ohne Krämpfe unter meinen Augen. Die sofort nach dem Tod vorgenommene Autopsie ergibt eine deutliche aber nicht sehr intensive Hyperaemie der Leber, deren Zeichnung verwischt erscheint. Die Milz ist vergrössert, die Nieren sind blutreich. An den übrigen Organen fand sich makroskopisch nichts Abnormes.

Bei der Durchsicht der mikroskopischen Präparate fällt zunächst eine Hyperaemie der *Leber* auf, welche vorwiegend das Gebiet der Pfortader und ihrer Verzweigungen betrifft. Die acinöse Structur der Leber ist erhalten, doch erscheinen die Leberzellen an der Peripherie der Läppchen grösser und heller, wie geschwollen, ihre Conturen theils verwischt, theils deutlich. Es farben sich auch die Leberzellkerne heller, während das Protoplasma von grobkörniger Beschaffenheit ausser die Färbung mit Eosin auch einen leicht bläulichen Stich vom Haematoxylin annimmt. Diese körnige Degeneration betrifft nur die Zellen der aüssersten Randpartien der Acini, sie verliert sich gegen das Centrum zu. Im interacinösen Bindegewebe sieht man eingewanderte mononucleäre Leukocyten, zumeist vom Typus der Lymphocyten, sowie junge Bindegewebszellen. Diese begleiten an einzelnen Stellen die an der Peripherie der Läppchen eintretenden Aeste der Pfortader in den Acinus selbst. Mit Osmiumsäure behandelte Schnitte lassen schwarz gefärbte Fetttröpfchen in den Kupfferschen Sternzellen erkennen; dieselben fehlen jedoch in den Parenchymzellen der Leber vollständig. Anhäufung von Pigment sowie Vermehrung und Wucherung der Gallengänge findet sich nicht.

In der *Milz* tritt das Pulpagewebe hinter den enorm erweiterten und stark gefüllten Blutgefässen zurück, welche einem cavernösen Gewebe nicht unähnlich die Follikel auseinanderdrängen und comprimiren.

Spärliche Mengen eines eisenhaltigen Pigmentes finden sich in Form runder Kügelchen, scheinbar erstarrte Tröpfchen, um die weiten Gefässe der Pulpa.

Auch auf die *Nieren* erstreckt sich die Hyperämie, und betrifft dieselben gleichmässig, indem sowohl die Schlingen der Glomeruli als auch die zwischen den Harnkanälchen und den Sammelröhren verlaufenden Blutgefässe strotzend gefüllt sind. Die BOWMAN'sche Kapsel ist zumeist abgehoben, im Kapselraum finden sich fädige, körnige geronnene Massen. Die Harnkanälchen sind stellenweise durch die gequollenen und vergrösserten Epithelien verlegt, stellenweise sind sie leicht erweitert und enthalten wie

die BOWMAN'sche Kapsel körnige Massen, die sich zu hyalinen Cylindern vereinigen. Auch in der Niere nehmen die helleren Antheile des Protoplasmas der Epithelien durch Osmiumsäure keine Schwarzfärbung an.

Diesen Versuch, in welchem 1,5 gr. carbaminsaures Ammonium den Tod innerhalb sechs Tage herbeiführte, entspricht den Befunden einer nahezu acuten Vergiftung mit dieser Substanz. Dieselbe ist charakterisirt durch eine Hyperæmie der Leber, der Milz und der Nieren. In der Leber betrifft dieselbe namentlich die Verästigungen der Pfortader, an welche sich eine Vergrösserung und Degeneration der Leberzellen an der Peripherie der Acini mit gleichzeitiger, beginnender Vermehrung des interlobulären Bindegewebes und Einwanderung lymphocytärer Elemente anschliesst. In der Niere fällt ein Theil des Epithels der Harnkanälchen parenchymatöser Degeneration anheim, während die Hyperämie mit einer grösseren Durchlässigkeit der Gefässe einhergeht und Veranlassung gibt zur Ausscheidung einer eiweissreichen Flüssigkeit. Die durch die Härtung ausgefällten Eiweisskörper finden sich als körnig fädige Massen in der BOWMAN'schen Kapsel und verschmelzen in den Harnkanälchen zu hyalinen Cylindern. Die bei weitem stärkste Hyperämie betrifft die Milz, jedoch nur dann, wenn kurze Zeit vor dem Tode das Gift verabreicht wurde. Sind seit der letzten Gabe des carbaminsauren Ammons schon mehrere Tage verstrichen, so findet man in der Milz nur ein mässige Blutfülle.. Ich werde noch Gelegenheit haben in einem der folgenden Versuche darauf zurückzukommen.

Versuch II.

Kaninchen, 920 gr., erhält mittelst Schlundsonde 0,4 gr. carbaminsaures Ammonium. Da sein Gewicht in stetigem Sinken begriffen ist, wird einige Tage von einer weiteren Einverleibung des Giftes abgesehen. Am 8. Tage hat sich das Thier so weit erholt, dass sein Körpergewicht 950 gr. beträgt. Es erhält an diesem Tage, sowie am 14., 17. und 20. Tage je 0,5 gr. des carbaminsauren Salzes. Infolge dieser Giftgaben hat das Gewicht des Thieres neuerlich abgenommen, so dass es zu seiner Erholung längerer Zeit bedarf. Als am 51. Tage das Körpergewicht die Höhe von 1100 gr. erreicht hatte, wird mit der Vergiftung fortgesetzt, und zwar werden am 51. und 53. Tage je 0,5 gr. carbaminsaures Ammon verabreicht. Trotzdem hält sich das Körpergewicht auf seiner Höhe und steigt am 57. Tage auf 1110 gr. Da es den Anschein hatte, als hätte sich das Thier an das Gift gewöhnt, steigerte ich die tägliche Dosis auf 0,7 gr., welche ich dem Thiere am 56., 60., 63. und 66. Tage verabreichte. Dabei zeigte sich eine wenn auch nicht bedeutende Abnahme des Gewichtes, welche am 67. Tage kurz vor dem ohne alle Krämpfe eintretenden Tode 1000 gr. betrug.

Die bald darauf vorgenommene Section des Thieres liess eine deutliche, feine Granulirung der Leber erkennen, welche durch Einziehungen entsprechend dem interacinösen Gewebe hervorgerufen wurde. Die Milz ist klein, die Nieren hyperaemisch.

Die histologischen Präparate der *Leber* zeigen eine deutlich Abgrenzung der Leberläppchen, indem dieselben allenthalben von interacinösem Bindegewebe umschlossen sind. Dasselbe erscheint stellenweise kernreich, einem jungen Bindegewebe entsprechend, stellenweise zellarm und fibrös. Wo mehrere solche Septa zusammenstossen, verbreitern sie sich und bilden ein aus Spindelzellen und Bindegewebsbündeln zusammengesetztes Lager, von welchem aus Züge und Ausläufer in die Läppchen vordringen. Dieselben begleiten als spindelige Zellen die Gefässe und schnüren mitunter ganze Antheile von Leberläppchen ab. Jedoch nicht allein von diesen grösseren Lagern von Bindegewebe wächst dasselbe in die Acini ein, sondern auch von dem interstitiellen Gewebe zwischen zwei Läppchen sieht man an zahlreichen Stellen, Sprossen junger Spindelzellen die Verzweigungen der Vena portae in den Acinus begleiten. Die interacinösen Gallengänge sind auch vermehrt, und man sieht ihr proliferirendes Epithel sich in das vermehrte Bindegewebe einsenken, und, indem es zum Theil durch Züge von Spindelzellen abgeschnürt wird, jene Bilder darbieten, die man als neugebildete Gallengänge anzusprechen gewohnt ist. Einlagerungen von Lymphocyten finden sich allenthalben im vermehrten interstitiellen Gewebe, ohne jedoch zu grösseren Complexen, Follikeln, zusammenzutreten. An den Läppchen selbst fällt zunächst eine Differenz in der Färbung zwischen Centrum und Peripherie auf. Letztere erscheint hell, indem die stark vergrösserten, hellen und gequollenen Leberzellen dicht aneinanderliegend kaum einen Platz für die Capillaren zwischen sich erübrigen. Das Protoplasma der peripher im Läppchen gelegenen Leberzellen nimmt kaum eine Färbung an; es erscheint wie wässerig und hell; nur eine Anzahl gröberer Granula nehmen das Eosin auf und liegen zwischen den im Centrum der Zellen gelagerten Kern und dem deutlichen und scharfen Contour der Zelle. Nicht selten führen diese Zellen zwei sich deutlich färbende Kerne. Gegen die Mitte des Acinus nimmt das Protoplasma der Leberzellen den Farbstoff allmählich besser auf, indem die Granula zahlreicher werden, und um die Vena centralis sieht man Leberzellen gelagert, die zwar grösser als normal eine feine Granulirung ihres Leibes zeigen, der sich mit Eosin distinct färbt. Sehr deutlich präsentirt sich diese Differenz in der Tinction der centralen und peripheren Antheile der Leberläppchen an Schnitten, die in Sublimat und Alcohol fixirt wurden. Weniger ausgesprochen ist dieselbe an Präparaten aus Müllerischer Flüssigkeit, welche die starke Schrumpfung der Granula hintenhält.

Die *Milz* zeigt ein ähnliches Bild wie im Versuche I. Es nehmen die enorm erweiterten und gefüllten Blutgefässe fast die ganze Pulpa ein. Auch hier findet sich ein spärliches, eisenhaltiges Pigment in Gestalt feinster Kügelchen in der Umgebung der Gefässe.

Die *Niere* ist hyperaemisch; die Glomeruli erscheinen trotz ihrer Blutfülle kernreicher. Denselben liegt die BOWMAN'sche Kapsel ohne Zwischenraum an. Die Epithelien der Harnkanälchen sind grösser und gequollen, sie verlegen zum grössten Theil die Lumina der Harnwege, welche auch keine hyalinen Cylinder führen. Das Protoplasma der Epithelzellen ist deutlich granulirt. Diese degenerativen Veränderungen des Nierenparenchyms erreichen den schwersten bis zur vollständigen Necrose führenden Grad in den Tubulis contortis.

Auch dieser Versuch, in welchem in 67 Tagen 6,2 gr. carbamin-

saures Ammonium verabreicht wurden, zeigt, dass sich unter der Einwirkung des Salzes Veränderungen in der Leber einstellen, welche einerseits in einer Läsion der peripheren Antheile der Leberläppchen, andererseits in einer Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, verbunden mit Wucherung der Gallengänge bestehen. Die Schädigung der Leberzellen ist dabei das Primäre; denn sie findet sich auch bei der acuten Vergiftung, für welche der Versuch I als Beleg dient, zu einer Zeit, da das Bindegewebe noch keine deutliche Proliferation zeigt. Die Leberzellen sind grösser und führen nicht selten zwei deutlich gefärbte Kerne oder einen auffallend grossen Kern; ihr Protoplasma dagegen erscheint hell. Mitosen, wie sie MERTENS (2) in seinen Experimenten beschrieben hat, konnte ich in meinen Fällen nicht nachweisen. Dass diese Schädigungen der Leberzellen namentlich die peripheren Antheile der Läppchen betreffen, dürfte damit in Zusammenhang zu bringen sein, dass diese Partien der Acini dem zuführenden Blutstrome zunächst liegen. Die Nierenveränderungen sind rein degenerativer Natur und führen stellenweise zu Nekrose des Epithels.

Versuch III.

Kaninchen, 2100 gr., erhält mittelst Schlundsonde, 0,5 gr. carbaminsaures Ammonium in Wasser gelöst. Am 5. Tage ist sein Gewicht auf 1950 gr. gesunken. An diesem sowie am 7. und 11. Tage werden dem Thiere je 0,5 gr. des Salzes auf gleiche Weise einverleibt. Als am 16. Tage das Körpergewicht auf 1800 gr. gesunken ist, wird auch die Dosis des Giftes auf 0,3 gr. vermindert. Nachdem das Thier am 18. Tage im Körpergleichgewicht sich erhält, wurde die Gabe auf 0,4 gr. erhöht. Trotzdem erholt sich das Thier und wiegt am 20. Tage, an welchem ich zur ursprünglichen Dosis von 0,5 gr. zurückgriff, 1850 gr. Dies hatte zur Folge, das am 22. Tage wieder ein Verlust an Körpergewicht festzustellen war, welcher nach Verabreichung von 0,4 gr. carbaminsaures Ammonium, weiter zunahm, sodass das Thier am 25. Tage nur mehr 1760 gr. wog. Am 27. Tage hatte es sich soweit erholt, dass ich ihm wieder 0,4 gr. des Salzes geben konnte. Am 32. Tage betrug das Körpergewicht 1850 gr. und ich steigerte die Dosis abermals auf 0,5 gr. Diese konnte ich nun am 37. und 44. Tage wiederholen, da das Thier in seinem Gewichte auf 1900 gr. gestiegen war. Nach diesen Gaben trat wieder Abnahme des Körpergewichtes auf, und ich konnte erst am 65. und 67. Tage je 0,5 gr. des Salzes verabreichen. Hierauf nahm das Thier constant ab und erlag 1600 gr. schwer am 74. Tage.

Bei der Obduction erscheint die Leber etwas kleiner und deutlich feingranulirt. Die Milz ist klein, die Nieren hyperaemisch.

Histologisch entspricht in der *Leber* der makroskopischen feinen Granulirung eine deutliche Abgrenzung der Acini durch Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Dasselbe besteht aus Spindelzellen und Lymphocyten, welche allenthalben in grösserer oder geringerer Zahl die Verzweigungen der Vena portae und die Gallen-

gänge begleiten. Ein mehr fibröses Gewebe findet sich grösseren Septen entsprechend und an jenen Stellen, wo mehrere Septa zusammentreten.

Mit der Vermehrung des interlobulären Bindegewebes geht auch eine Vermehrung der Gallengänge einher. Die Leberläppchen erscheinen kleiner und an ihrer Peripherie dringt das Bindegewebe den Capillaren folgend in die Acini selbst ein. Wieder färben sich die centralen Antheile der Läppchen besser, während die Peripherie hell erscheint.

Ganz besonders deutlich ist diese tinctorielle Differenz nach Fixirung in Sublimat. Die helle Färbung an der Peripherie kommt dadurch zustande, dass die vergrösserten Leberzellen in ihrem Protoplasma sich fast gar nicht färben. Um den gut gefärbten Kern liegt der wie wässerig aussehende Zellleib, welcher nur in einzelnen gröberen Granulis und entsprechend seinem äusseren Contour den Farbstoff annimmt. Zwischen diesen hellen Leberzellen sind einzelne auffallend grosse Leberzellen gelegen, deren Protoplasma deutlich granulirt sich gut färbt, und deren Kerne grösser und dunkler erscheinen. Daneben finden sich ausserdem kleine Leberzellen, deren Protoplasma auf einen schmalen Saum, um den erhaltenen Kern reducirt ist. Gegen das Centrum der Acini nimmt diese wässerige Beschaffenheit des Protoplasmas allmählich ab, während die Zahl der färbbaren Granula zunimmt. Gleichzeitig kehren auch die Grössendimensionen der Parenchymzellen zur Norm zurück, wodurch auch die Anordnung zu radiären Bälkchen wieder hervortritt. Um die Vena centralis sieht man jene sich dunkel färbenden Antheile des Lebergewebes, welche nicht verändertem Parenchym entsprechen. Weniger deutlich tritt diese Veränderung an den Leberzellen bei reiner Alcoholfixirung hervor. Es erscheinen dabei die peripheren Elemente stärker geschrumpft, und an der einen Seite der hellen Zellen sieht man einen durch Eosin lichtrosa gefärbten, feuchten Niederschlag sich an die Wand der Zelle anlegen, welche als halbmondförmiger Saum den Kern umgibt. Schon aus diesem verschiedenen Verhalten bei verschiedenen Fixirungsmethoden erscheint es nicht warscheinlich, dass die hellen Räume durch Einlagerung von Fetttröpfen zustande gekommen sind; sie lassen sich auch durch Osmiumsäure nicht darstellen. Dagegen färben sich in den Aesten der Pfortader und im interacinösen Gewebe einzelne grosse Zellen intensiv schwarz. Dieselben präsentiren sich bei der Färbung mit Haematoxylin und Eosin als einkernige Elemente, deren Protoplasma erfüllt ist mit groben Körnern eines dunkelbraunen Pigmentes, welches die Eisenreaction mit Ferrocyankalium gibt. Endlich konnte ich an einigen Schnitten zwei grössere nekrotische Herde sehen, in deren Centrum sich nur mehr Schollen kernloser Parenchymelemente fanden. Gegen die Umgebung grenzen sich diese etwa den vierten Theil eines Acinus einnehmenden Herde durch einen mächtigen Wall von polynucleären Leukocyten ab, von denen ein grosser Theil deutliche Eosinophilie aufweist.

In der *Milz* fehlt die bisher beschriebene hochgradige Stauung in den Gefässen der Pulpa. Es findet sich dagegen eine ganz auffallend grosse Menge eines grob körnigen, zum Theil eisenhaltigen Pigmentes in der Pulpa, welche durch Vermehrung des Stützgewebes dichter erscheint. Die Follikel sind klein und frei von Pigment.

Die *Nieren* zeigen das schon beschriebene Bild, gekennzeichnet durch Hyperaemie und Degeneration. Letztere entspricht die trüben Schwellung, welche namentlich in den gewundenen Harnkanälchen bis zur Nekrose des Epithels führt.

In diesem Versuche würden innerhalb 74 Tagen 6,5 gr. des Ammonium-

salzes dem Thiere beigebracht. Er entspricht einer chronischen Vergiftung. Neben den schon erhobenen Befunden von vergrösserten und hydropischen Leberzellen an der Peripherie der Acini konnte ich hier auch kleine atrophische und grosse hypertrophische Parenchymelemente beobachten und beschreiben. Ferner sah ich pigmenthaltige Zellen im interacinösen Gewebe und in den Aesten der Pfortader, welche mit den grossen Mengen des in der Milz vorgefundenen Pigmentes in Zusammenhang stehen dürften. Endlich fehlt in diesem Versuche die in den vorangegangen Versuche beschriebene enorme Blutfülle der Milz. In jenen Versuchen erlagen die Thiere 24 Stunden nach der letzten Gabe des Giftes. In diesem Versuche sind seit der Verabreichung der letzten Giftdosis 7 Tage verstrichen und darin dürfte der Grund gelegen sein, dass der Blutgehalt in diesen Versuchen so different ist. Ob der erheblichen Pigmentablagerung ein Zusammenhang mit der auf die Einverleibung des Salzes folgenden hochgradigen Hyperämie der Milz zuzuschreiben ist, will ich nach meinen bisherigen Versuchen nicht entscheiden.

Die in allen Fällen constatirte Veränderung der Leberzellen, welche sich zunächst als eine Art hydropischer Degeneration äussert, gehört der acuten Vergiftung an. Die bei prolongirter Vergiftung geschilderten Veränderungen in der Leber haben eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Processe, der in den Anfangsstadien der Cirrhose beim Menschen beschrieben und von den Franzosen als Foie infectieux bezeichnet wird. Es ist uns zwar nur selten Gelegenheit gegeben, so frühe Stadien dieser Leberkrankung beim Menschen zu beobachten. Diese Versuche bilden eine experimentelle Stütze der von KRETZ (1) vertretenen Lehre vom Umbau der Leber bei der Cirrhose. Auf Grund seiner eingehenden pathologisch-anatomischen Untersuchungen sieht er in der Cirrhose einen herdweise aufflammenden und wieder ausheilenden Process degenerativer Natur mit eingeschobenen Regenerationen des Parenchyms. Den Beginn verlegt er in kleine Degenerationsherde an der Peripherie der Acini. Gleichzeitig mit der Abschmelzung derselben erfolgt die Regeneration. Aus den oben beschriebenen Veränderungen bei der acuten Vergiftung mit carbaminsaurem Ammonium geht hervor, dass es sich hier um eine primäre Schädigung der Leberzellen an der Peripherie der Acini handelt. Die Leberzellen werden heller, indem sich in ihrem Protoplasma nur ein grobes Netzwerk färbt; gleichzeitig aber sind solche veränderte Leberzellen grösser und führen nicht selten zwei deutlich gefärbte Kerne. Man kann daher mit der einfachen Degeneration der Leberzellen diesen Process allein nicht erklären, sondern man muss neben der Degeneration auch

einen gewissen Grad von Hypertrophie zugeben. Dieselbe ist zum Theil eine Ersatzhypertrophie für die durch die Einverleibung des Giftes in ihrer Function geschädigten Zellen, zum Theil ist sie die Folge der erhöhten Ansprüche, welche an die Thätigkeit der drüsigen Elemente der Leber gestellt werden. Nach unseren jetzigen Anschauungen stellt ja das kohlensaure Ammonium die Vorstufe des Harnstoffes dar, zu welchem es in der Leber umgeprägt wird, um aus dem Organismus ausgeschieden zu werden.

Dass die schwersten Veränderungen sich an der Peripherie der Acini finden, erklärt sich dadurch, dass das per os eingebrachte Gift, nachdem es im Magendarmtrakt zum Theil verändert wurde, durch die Pfortader der Leber zugeführt wird und hier auf die diesem Gefässgebiete zunächstliegenden, peripher im Läppchen gelagerten Leberzellen trifft. An die so hervorgerufenen Veränderungen progressiver und regressiver Natur der Leberzellen schliesst sich fast gleichzeitig, aber doch erst in zweiter Reihe die Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, welche schon deutlich ausgesprochen in den prolongirten Versuchen hervortritt. Dieselbe beschränkt sich nicht nur darauf die einzelnen Acini zu umgrenzen, sie dringt auch in das Innere der Läppchen ein, indem sie den capillaren Verzweigungen der Vena portae folgt. Dabei füllt sie nicht nur die durch den Ausfall zugrunde gegangener Leberzellen entstandenen Lücken aus, sondern sie trennt auch einzelne Randpartien des Lobulus ab, welche dann ohne Centralvene als Leberinsel sich präsentiren. Dadurch sind auch alle jene charakterischen Merkmale des Umbaues der Leber wie sie Kretz bei der menschlichen Cirrhose beschrieben hat, gegeben. Durch die Vergrösserung der peripher im Acinus gelegenen Leberzellen sowohl, als auch durch das einwachsende Bindegewebe ist die radiäre Anordnung der Leberzellen und der Capillaren im Acinus gestört. Dieselbe fehlt vollends in jenen Granulis, die abgeschnürten Antheilen von Läppchen entsprechen und einer centralen Vena entbehren.

Die Läsionen der Niere bestehen in parenchymatöser Degeneration, die bis zur Nekrose sich steigern kann, und in Hyperämie. Rovighi erwähnt noch Veränderungen an Ganglienzellen; auf diese kann ich hier nicht eingehen, da dieselben nicht in das Bereich der uns hier beschäftigenden Frage gehören. Ich möchte nur das eine hervorheben, dass obwohl ein Theil meiner Versuchsthiere, denen ich das carbaminsaure Ammonium per os beigebracht hatte, unter meinen Augen der Vergiftung erlag, ich niemals klinisch Symptome beobachten konnte, welche eine Aehnlichkeit mit denen bei Urämie dargeboten hätten, welche Erkrankung Rovighi

auch als Wirkung der Carbaminsäure anzusehen geneigt ist. Bei subcutaner Einverleibung des Salzes sah ich zunächst tonisch-klonische Krämpfe auftreten, dabei bestand yspnoe und Bewusstlosigkeit. Auch Steigerungen bis zu tetanischen Krämpfen konnte ich auf diese Art der Application des Giftes beobachten. Die Krämpfe und die oben geschilderten klinischen Symptome traten aber auch auf, wenn ich statt des carbaminsauren Ammoniums kohlensaures Ammonium in Wasser gelöst unter die Haut der Versuchsthiere spritzte.

Die eingangs ausgesprochenen Bedenken dagegen, dass das carbaminsaure Ammonium als solches es ist, welches auf die Leber wirkt, musste nun auch noch durch Experimente bewiesen werden und zu diesen Behufe habe ich einer Reihe von Kaninchen per os kohlensaures Ammonium verabreicht in der Erwartung, dass dasselbe dieselben Wirkungen ausüben werde, wie die Verabreichung von carbaminsaurem Ammonium. An dem folgendem Beispiele, welches einer subchronischen Vergiftung entspricht, will ich die beobachteten Veränderungen schildern.

Versuch IV.

Kaninchen, 3500 gr., erhält per os mittelst Schlundsonde 0,5 gr. kohlensaures Ammonium in wässeriger Lösung. Am 10. Tage ist sein Körpergewicht auf 3350 gr. gesunken, am 14. Tage weiter auf 3250 gr. An diesen beiden Tagen verabreichte ich dem Thiere je eine Gabe von 0,5 gr. des Salzes. Als das Thier am 22. Tage stirbt, findet sich bei der Obduction die Leber leicht fein gekörnt und hyperaemisch. Die Milz ist von normaler Grösse blutreich, die Nieren erscheinen dunkelroth.

Bei der histologischen Untersuchung der *Leber* zeigt sich eine deutliche Füllung der centralen Venen und der Verzweigungen der Pfortader. Die Grenzen der Läppchen sind auffallend deutlich, indem allenthalben zwischen den Acinis ein wenn auch spärliches Bindegewebe sich findet. Dasselbe ist aufgebaut aus Spindelzellen mit eingelagerten, spärlichen Lymphocyten und beschränkt sich nicht nur auf das Gebiet zwischen den einzelnen Läppchen, sondern dringt auch in Form feinster Züge in die Peripherie derselben ein. Während die um die Centralvenen, gelegenen Leberzellen radiär angeordnet, sich in Protoplasma deutlich färben und durch die Compression der erweiterten Capillaren kleiner erscheinen, sind die an der Peripherie der Acini gelegenen Leberzellen grösser, im Protoplasma hell, und enthalten nicht selten zwei deutlich gefärbte Kerne, grössentheils aber einen grossen Kern. Angrenzend an grössere interlobuläre Septa, sieht man an mehreren Stellen eine diesen entlang verlaufende Reihe grosser Leberzellen, welche in ihrem Zusammenhange vom übrigen Acinus gelöst erscheinen und dem Bindgewebe wie ein einfacher Epithelsaum aufsitzen. Das Protoplasma der Leberzellen ist leicht gekörnt, und lässt einen verschieden hohen Grad parenchymatöser Degeneration erkennen, welche an einzelnen Stellen, die zerstreut in den Läppchen liegen, bis zur Nekrose kleiner Gruppen von Leberzellen geführt hat. Solche Herde sind sehr klein und betreffen nur wenige Leberzellen. In denselben sieht man junges Bindegewebe und Leukocyten, sowie die Reste der abgestorbenen Leberzellen als hyaline Schollen.

Die *Milz* ist leicht hyperaemisch und enthält in der Pulpa um grossere Gefässe ein spärliches zum Theil eisenhältiges, grobkörniges Pigment. Die Follikel zeigen keine Veränderung.

Einen hohen Grad von Hyperaemie erreichen die *Nieren*. Die Schlingen der Glomeruli sind prall mit Blut gefüllt und der Raum zwischen ihnen und der abgehobenen BOWMAN'schen Kapsel enthält geronnene Massen, welche sich als körnigfädiger Inhalt in die erweiterten Harnkanälchen fortsetzt. Das Epithel ist in schwerer parenchymatöser Degeneration und erfüllt als Detritus abgestossener und nekrotischer Zellen das Lumen der Sammelröhren.

Die Verabreichung von 1,5 gr. kohlensaures Ammonium hat in diesem Versuche in 22 Tagen zum Tode des Thieres geführt. Die beschriebenen Veränderungen sind die gleichen, die ich auch in anderen Versuchen mit dieser Substanz beobachten konnte. Sie sind charakterisirt in der Leber durch eine gleichzeitige Degeneration und Regeneration der Zellen namentlich an der Peripherie der Acini. Dazu kommt noch eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, welches die einzelnen Läppchen allenthalben scharf abgrenzt. In den Nieren kommt es zu parenchymatöser Degeneration der Epithelien, welche oft schwere Grade erreicht. Vergleicht man nun diese Befunde mit denen bei Einverleibung des carbaminsauren Ammons so sind dieselben identisch. In beiden Fällen sehen wir in der Leber einen Process sich entwickeln, der mit der menschlichen Cirrhose eine Analogie besitzt und sich durch Degeneration, Hypertrophie und Regeneration an den Leberzellen, durch Wucherung und Vermehrung des Bindegewebes und der Gallengänge im interstitiellen Gewebe auszeichnet.

Nachdem in den beiden Versuchsreihen zwei Salze zur Anwendung gelangten, welche Verbindungen einer Base mit zwei verschiedenen Säuren darstellen, stehe ich nicht an, die Base als diejenige Substanz anzusehen, auf welche die Veränderungen im Organismus zurückzuführen sind, und messe der an die Base gebundenen Säure eine nur nebensächliche Bedeutung zu. Da nun die beobachteten Läsionen bei Anwendung der carbaminsauren Ammoniums die gleichen sind, wie bei Anwendung des kohlensauren Ammoniums, so darf wohl auch der eingangs gemachte Einwand, dass die Carbaminsäure infolge ihrer bekannten chemischen Labilität, auf welche schon wiederholt aufmerksam gemacht wurde, gar nicht als solche bei der Einverleibung durch den Darmtrakt auf die Leber zur Wirkung gelange, als richtig angenommen werden und es sind die Versuche, die mit carbaminsaurem Ammon angestellt sind, denen mit kohlensaurem Ammonium gleich zu setzen.

Dass die Ammoniumsalzverbindung es ist, welche schädigend auf die

Leberzelle wirkt, habe ich noch auf einem anderen Wege nachzuweisen versucht. Ich habe die überlebende Kaninchenleber mit dem Blute des Thieres durchspült. Zu diesem Behufe wurde das Blut mit isotonischer Kochsalzlösung verdünnt und 0,5 gr. der erwähnten Salze zugesetzt. Nachdem ich die künstliche Durchblutung durch eine Stunde ausgeführt hatte, wurden Stücke der Leber der histologischen Untersuchung unterzogen. Hierbei fand sich wieder jene Aufhellung und wässerige Beschaffenheit des Protoplasmas der Leberzellen, welche ich in den Befunden meiner Thierexperimente wiederholt beschrieben habe. Diese Veränderungen an den Leberzellen wäre demnach als eine unmittelbare Folge der Einwirkung der Ammoniumgruppe anzusehen und als acut sich auf die Einverleibung des Giftes ausschliessende aufzufassen.

Bei der Zusammenstellung meiner übrigen Experimente behufs Erzeugung von Leberläsionen werde ich noch Gelegenheit nehmen auf diese Versuche zurückzukommen. Durch die Anführung dieser Beispiele will ich nur die irrthümlich der Carbaminsäure zugeschriebene Bedeutung in der experimentell erzeugten Lebercirrhose dahin richtig gestellt haben, dass bei Vergiftungen mit carbaminsaurem Ammonium nicht die Carbaminsäure der wirksame Bestandtheil der Verbindung ist. Die Organveränderungen die wir dabei beobachten, namentlich die der menschlichen Cirrhose so ähnliche Veränderung der Leber, sind Folge der Wirkung der in dem Salze enthaltenen Ammoniumgruppe. Dieselben sind gleich, ob man dem Thiere carbaminsaures oder kohlensaures Ammonium per os verabreicht. Und diese Thatsache findet ihre Erklärung in der grossen Labilität des carbaminsauren Salzes, welches in den Darmtract eingebracht zum kohlensauren Salze wird. Als solches gelangt es in die Leber und wirkt auf dieselbe genau so, als wäre das kohlensaure Ammonium von Anfang des Versuches zur Verwendung gelangt.

Litteratur.

(1) KRETZ : *Ueber Lebercirrhose*. Wiener klinische Wochenschr., XIII, 1900.

(2) MERTENS : *Lésions anatomiques du foie du lapin au cours de l'intoxication chronique par le chloroforme et par l'alcool.* Etude expérimentale de la cirrhose du foie. Arch. intern. de Pharmacodynamie, II, 1895.

(3) ROVIGHI : *Antointossicazioni e cirrhosi epatica*. IX. Congr. der italienischen Gesellschaft für innere Medicin. Turin, 1898.

(4) ROVIGHI e PORTIOLI : *L'azione dell acido carbamico sull organismo.* Ricerche sperimentale. Il. MORGAGNI, 1899.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BRESLAU.

Ueber die angeblich regionäre Wirkung von Arzneistoffen nach Injection unter die Schläfenhaut

VON

HERMANN EPPENSTEIN,
approb. Arzt.

Als NAGEL(1) das Strychnin zur Behandlung von Sehnervenleiden vorschlug, gab er als Applicationsart die subkutane Injection der Strychninlösung an der gleichseitigen Schläfe an. Diese Anwendungsweise wurde auch noch später von den Augenärzten beibehalten, indem man offenbar fast allgemein von der Ansicht ausging, dass das Strychnin irgendwie direkt von der Schläfe aus an das benachbarte Auge gelange, die von ihm hervorgerufene Erhöhung der Sehschärfe und Vergrösserung des Gesichtsfeldes (v. HIPPEL(2)) also eine wesentlich lokale oder besser regionäre Wirkung darstelle.

Da, wie FILEHNE(3) bewies, die Strychnin-Einwirkung, wenn auch vielleicht nicht ausschliesslich, in der Netzhaut liegt, so könnte man freilich bei der Wirkung der Strychnin-Injektion auf die Funktion des benachbarten Auges an einen regionären Transport denken; andererseits ist die Wahrscheinlichkeit nicht sehr gross, dass (1/2—1 c.c.) einer

(1) NAGEL : *Die Behandlung der Amaurosen und Amblyopien mit Strychnin*. Tübingen, 1873.

(2) v. HIPPEL : *Ueber die Wirkung des Strychnins auf das normale und kranke Auge*. Berlin, 1871.

(3) W. FILEHNE : *Zur Beeinflussung der Sinne, insbesondere des Farbensinnes und der Reflexe durch Strychnin*. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 83, S. 369, ff.

1/2 % Strychninus nitr.-Lösung auf diesem über 2 centim. langen und mit Bindegewebsbarrieren versehenem Wege entgegen dem Lymphstrom bis zur Netzhaut hindurch diffundierte bezw. filtrierte, ohne inzwischen der Resorption in diesem gefässreichen Gebiete anheimzufallen.

Dem experimentellen Versuche, die Frage zu lösen, ob unsere Strychnin-Injektion wesentlich eine regionäre oder resorptive Wirkung hervorbringt, stehen verschiedene Methoden zu Gebote, zunächst exakte Gesichtsfeld-Messungen.

Im Gegensatz zu den Angaben NAGEL's fand FILEHNE (1) : Die Strychnin-Injektion an der Schläfe des Menschen ruft eine in beiden Augen gleichmässige Erweiterung des Gesichtsfeldes hervor oder wenigstens am gleichseitigen Auge nicht öfter eine solche als am entgegengesetzten und dies auch, wenn man die gleiche Dosis an einer anderen Körperstelle subkutan beibringt.

Danach muss man wohl annehmen, dass die Gesichtsfelderweiterung infolge von Strychnin-Injektion an der Schläfe ausschliesslich auf resorptivem Wege zu Stande gekommen ist. Nun ist bei der Verwertung von Gesichtsfeld-Befunden stets der Einfluss der Suggestion und überhaupt die Unsicherheit von Resultaten, die auf subjektiven Warhnehmungen beruhen, zu beachten. Und wenn auch in FILEHNE's Versuchen, wie die in bez. auf regionäre Wirkung negativen Resultate zeigen, keine Suggestion stattgehabt hatte, so war es doch vielleicht wünschenswert, eine Versuchsmethode anzuwenden, die an objektiven Resultaten erkennen liess, ob bei subkutaner Injection an der Schläfe eine regionäre Wirkung statthat.

Durch objektive Befunde suchte VINCI (2) an Tierexperimenten die Frage zu lösen.

Er injicierte Hunden und Kaninchen eine Salzlösung unter die Schläfenhaut, die dann ev. leicht am herausgenommenen Bulbus oder im Bindehautsack oder im Kammerwasser des Auges durch eine chemische Farbenreaktion nachweisbar sein sollte. Zeigte sich nun die betreffende Reaktion an dem Auge der injicierten Seite ausschliesslich bezw. stärker oder zeitiger als an dem andern; so musste die Lösung auf regionärem Wege an oder in dieses Auge gelangt sein. Im Prinzip lässt sich gegen diese Methode kaum etwas einwenden. Da der Autor keinen Unterschied in den Versuchsergebnissen zwischen Hund und Kaninchen bei gleicher

(1) Loc. cit.

(2) VINCI : *Sulla diffusione all' occhio di alcune sostanzo iniettate alle tempia.* Palermo, 1902; Mitteilungen auf dem V. internationalen Congress für Physiologie. Turin, 17—21 September 1901.

Dosierung anführt, so habe ich zur Nachprüfung und Kritik hauptsächlich das Kaninchen benutzt, zumal meine Vorversuche an diesem z. T. negativ waren und in diesem Falle das kleinere Tier bei gleichen Dosen die grössere Beweiskraft besitzt.

Als Schläfe fasst man beim lebenden Kaninchen wohl am ehesten die Gegend zwischen dem med. und lat. Ohrlöffelansatz und dem Orbital-Rand auf; von letzterem etwa 1—1 1/2 centim. entfernt kam die Kanülenspitze in dieser Gegend zu liegen, die von aussen als flache Einsenkung zu palpieren ist.

Der subcutane Weg von hier nach der Augenhöhle ist durch mässig festes Bindegewebe versperrt, das, dem lig. canthi ext. des Menschen entsprechend, vom äusseren Augenwinkel nach dem Orbitalrand zieht. Die Straffheit des subcutanen Gewebes in der Schläfengegend ist relativ hoch : nach meinen Versuchen muss der Flüssigkeitsdruck über doppelt so hoch sein, als in der Scheitelgegend, damit in beiden Fällen in der Zeiteinheit eine gleiche Menge einfliesst. Je grösser aber die Spannung im subcutanen Gewebe, um so höher der Druck, mit dem die subcutan injicierte Flüssigkeit mechanisch durch Gewebs-Lücken und-Spalten hindurchgepresst wird.

Spielt dies physikalische Moment bei der Injection von 1/2—1 c.c. an der Schläfe des Menschen (mehr pflegt man hier nicht zu injicieren), auch nur eine geringe Rolle, so wird man jedenfalls bei einem Vergleichs-Versuche am so viel kleineren Kaninchenschädel die Flüssigkeitsmenge und dadurch den Druck nicht steigern können, ohne in den Versuchsbedingungen damit wesentlich abzuweichen.

Da ausserdem der Weg von dem Schläfen-Injektions-Punkt bis zur Augenhöhle des Kaninchens etwa halb so lang ist als der entsprechende am Menschen, so kann man im Tierversuch auch die Concentration der betr. Lösung gegenüber der bei der Strychnin-Injektion verwandten (1/2 %) nicht viel steigern, ohne damit der Diffusion des betreffenden Salzes einen unberechtigt weiten Spielraum zu gewähren.

Also entsprechende Flüssigkeitsmenge und Concentration sind die Vorbedingungen, wenn man die Resultate von VINCI's Untersuchungsmethoden auch auf die am Menschen geübte Strychnin-Injection anwenden will.

Erfüllt VINCI diese Vorbedingungen?

Indem er, wie er am Anfang seiner Arbeit erklärt, es für eine sichere Thatsache hält, dass nur das benachbarte Auge bei der Schläfen-Injektion durch Strychnin beeinflusst werde, liegt ihm nur daran zu beweisen, dass wirklich eine lösliche Substanz, an der Schläfe injiciert, an und in das

entsprechende Auge gelangen könne, ehe sie vom Körperkreislauf dahin gebracht würde. Um dies Ziel zu erreichen, braucht er freilich kein Mittel zu scheuen. Nach Injektion von grossen, stark concentrierten Flüssigkeitsmengen an der Schläfe, gelingt es ihm, nach einiger Zeit die Substanz am temporalen Teil des entsprechenden Bulbus chemisch nachzuweisen; aber was will das für die Wirkungsart der ärztlichen Strychnin-Injektionen am Menschen sagen, wenn VINCI hier 2—5 × so grosse Flüssigkeitsmengen mit 4—25 × so starker Concentration auf einem kleineren Wirkungsfeld verwendet; und doch glaubt er damit die regionäre (lokale) Wirkung der Strychnin-Applikation erwiesen zu haben; dabei giebt er als Beförderungskraft stets nur die Diffusion an, ohne an die grob physikalische Druckkraft zu denken, die derart grosse Flüssigkeitsmengen von dem elastischen Gewebe empfangen.

Bei Nachprüfung und experimenteller Kri ik wandte ich der Einheitlichkeit halber stets die auch von VINCI benutzte und im Befund abgebildete Violet-Reaktion von salicylsaurem Natrium mit Eisenchlorid an, zumal da der Autor bei seinen Versuchen keinen Unterschied in der Verwendbarkeit seiner verschiedenen Farbenreaktionen erwähnt. Die Injection an der Kaninchenschläfe hat übrigens mit grosser Vorsicht zu erfolgen; die Tiere sind in dieser Gegend, besonders gegen Einspritzung grösserer Flüssigkeitsmengen, recht empfindlich und bei einiger Unruhe des Tieres dringt die Nadel der Injektions-Spritze leicht bei den engen räumlichen Verhältnissen in oder durch die Maschen des bindegewebigen Septums, das oben geschildert wurde : ein Teil der Flüssigkeit fliesst direkt in die Augenhöhle und dann erhält man (natürlich) an Orbita und Bulbus im lateralen Abschnitt ein Violet von schönster Farbenpracht, die etwa den von VINCI als klassisch abgebildeten Versuchen entspricht. Auch die Enucleation des Bulbus muss mit Vorsicht erfolgen. Jedes Herumwühlen im Orbitalfett verbreitet künstlich die ev. vorhandene Salzlösung und bringt sie aus tieferen Teilen an die Oberfläche der Orbita und an den Bulbus selbst heran. Dass Hände und Instrumente bei der Enucleation frei von der gesuchten Lösung sein, bzw. gehalten worden müssen, ist ja selbstverständlich.

In seiner ersten Versuchreihe injiciert VINCI 0,1—0,5 gr. der betr. Substanz und zwar in nicht weniger als in 2—5 c.c. Wasser unter die Schläfenhaut und tötet das Tier nach 1/2—1 Stunde. Enucleirte er jetzt den Bulbus der injicierten Seite, so wurden die äusseren 2/3 von Bulbus und Orbita durch das Reagens entsprechend gefärbt; als Musterbeispiele führt er Versuche an, in denen er die, wie er selbst sagt, starke Dosis von

0,3—0,5 gr. in 3—5 c.c. Wasser injicierte und die Enucleation nach 1/2—3/4 Stunden vornahm. Dasselbe Resultat erhielt er auch am toten Tiere, was freilich durch Wegfall des Lymph- und Blutstromes und infolge der veränderten Diffusionsqualitäten mit den Verhältnissen am lebenden Menschen noch weniger in Vergleich zu setzen ist.

Aber auch den positiven Befund der ersten Versuchsreihe VINCI's konnte ich am lebenden Kaninchen nur teilweise bestätigen, wenn ich auch 0,5 Na. salic. in 5 c.c. Wasser gelöst injicierte und bis zur Enucleation fast eine Stunde wartete, wo dann um die Injektionsstelle herum noch die primäre Anschwellung des Flüssigkeitsdepots sichtbar bezw. tastbar war; auch dann konnte ich unter Beobachtung oben erwähnter Vorsichtsmassregeln bei Injektion und Enukleation die Violet-Reaktion nur in (den lateralen Teilen) der *Orbita* und des peribulbären Fettgewebes erhalten. Erst bei noch stärkeren Concentrationen der Injectionsflüssigkeit zeigte der Bulbus selbst, also die Aussenfläche der Sklera unter einer grossen Anzahl von Versuchen in einem einzigen Falle — und auch hier nicht ganz sicher — die Violet-Reaktion mit Eisenchlorid; auf dieses Verhalten des Bulbus werden wir noch unten bei Besprechung der 3ten Versuchsreihe VINCI's zurückzukommen haben.

Seine zweite Versuchsreihe beruht auf der Reaktion von Jodkalium-Lösung mit pulverisiertem Calomel. Je nach der Menge der Substanzen und dem Grade der Durchmischung entsteht dabei durch Bildung von Quecksilber-Jodür eine gelbliche und mehr oder minder zeitig eine grünlich-schwärzliche Färbung des Calomels. Vom Jodkalium injiciert VINCI wiederum 0,5 gr. in 4 c.c. Wasser gelöst, unter die Schläfenhaut und pulvert reichlich, ohne Dosierung Calomel in die Bindehaut-Säcke. Die charakteristische Reaktion tritt auch in dem Auge der nicht injicierten Seite auf, in dessen Nähe sich Jodkali *nicht* befindet : folglich ist es durch Resorption in die Thränendrüsen bezw. in die Conjunctiven gelangt, die es jetzt, zumal durch das Calomel gereizt, absondern, wobei es übrigens durch die Bildung von Quecksilberjodür zu starker entzündlicher Reizung und Schwellung der Conjunctiven kommt. Nun tritt bei Vinci der gelbliche Farbenton im Auge der injicierten Seite 5—10 Minuten, und ebenso die grünliche Verfärbung des Calomels etwa 15 Min. früher auf, als die entsprechenden Vorgänge am andern Auge; nach meiner Beobachtung erscheint die Gelbfärbung etwa gleichzeitig, nimmt aber auf der Seite der Injektion intensiver zu und wird, wie bei VINCI, früher schwarz-grün, als auf der anderen Seite. Dies spricht dafür, dass zuerst die Quecksilberjodürbildung beiderseits gleichmässig beginnt, also zunächst beiderseits eine

resorptive Erscheinung ist. Die sich dann entwickelnden entzündlichen Erscheinungen können aber, als pathologisch für unsere Betrachtungen nicht herangezogen werden.

Wie dem aber auch sei : der allmähliche Eintritt der Farbenreaktion, der nicht genau abzuwägende Einfluss der entzündlichen Reizung machen diese Methode jedenfalls ungeeignet für eine Entscheidung der strittigen Frage.

Noch ungeigneter für diesen Zweck, weil in ihren Resultaten äusserst unsicher, ist aber die dritte Versuchsreihe.

Hier will VINCI zeigen, dass seine an der Schläfe injicierten Salzlösungen auf regionären Wegen auch wirklich bis in das Innere des Auges eindringen. Wiederum injiciert er unter die Schläfenhaut 0,5 gr. Na. salicyl. in 4 c.c. Wasser gelöst und sucht dies nach 1/2—3/4 Stunden im Kammerwasser durch seine Violet-Reaktion mit Eisenchlorid nachzuweisen; nun aber erhält man in Kammerwasser des anderen Auges ebenfalls die Reaktion und da hier kein Salicylat in der Nähe des Bulbus vorhanden ist, so muss der Blutkreislauf es nach resorptiver Aufnahme von der Schläfe her hierher gebracht haben : sei es nun mit direkter Abscheidung aus den Gefässen des Ciliarkörpers, u. s. w., sei es durch primäre Abscheidung aus den Thränendrüsen analog dem Jodkalium der 2. Versuchsreihe und erst secundärer Rückresorption bezw. Diffusion in die vordere Kammer oder endlich auf beiderlei Weise.

VINCI muss also, um zu erweisen, dass die Salzlösung wirklich regionär in das Innere des entsprechenden Auges gelangt ist, in dessen Kammerwasser die Farben-Reaktion zu einer Zeit schon erhalten, wo sie in dem des anderen Auges noch nicht vorhanden ist, indem er erwartet, dass der direkte Weg einen rascheren Transport gewährt, als Resorption, Kreislauf und die dann erst irgendwie erfolgende Abscheidung ins Kammerwasser.

Dieser Nachweis gelingt ihm bei der bisherigen Versuchsanordnung nicht : zu welchem Zeitpunkte er auch die Kammern punktiert, er erhält entweder gar keine oder schon auf beiden Seiten die characteristische Reaktion mit dem Kammerwasser. Dies kann uns aber kaum Wunder nehmen; auch nachdem er zwecks genauerer Controlle jeden Moment zu öffnende Dauerkanülen in die vorderen Kammern eingeführt hat, bekommt er im Eintritt der beiderseitigen Reaktion nur eine Zeitdifferenz von 3 Minuten, wenigstens nach dem einzigen darüber veröffentlichten Protokoll, und wenn auch der Autor im Text angiebt, dass in andern Versuchen die Differenz um zwei Minuten grösser war, so sind doch

solche Zeitunterschiede bei einer vorherigen Beobachtungsdauer von gegen 40 Minuten nicht sehr beweiskräftig; schon 6 Minuten nach dem Beginne der ersten Reaktion ist aber nach VINCI's Versuchsprotokoll die Reaktion beider Kammerwasser von gleicher Intensität; sollte man bei der feinen Abstufbarkeit dieser Farbenreaktionen nicht erwarten, dass dasjenige Kammerwasser, das auf zweierlei Wegen seine Salzlösung bezogen hätte, nach 6 Minuten auch eine stärkere Reaktions-Färbung zeigen müsste? Es sei denn, dass die regionär transportierte Salzmenge so winzig wäre, dass sie einen nur zeitlichen und noch dazu so kleinen Unterschied hervorzurufen vermag.

Aber selbst dieses Zugeständnis ist nach VINCI's Versuchsanordnung noch nicht einwandsfrei : wenn, wie oben erwähnt, das Kammerwasser beider Augen seine aus dem Kreislauf erhaltene Salzmenge nicht diesem direkt, sondern, — wenn auch nur zum Teil, — dem Thränensekret zu verdanken hat, so fragt sich, ob dieses auf der injicierten Seite nicht etwa reichlicher produciert wird : das ist aber bei der starken Reizung von Trigeminus-Fasern durch die grosse subcutane Flüssigkeits- und Salzmenge wohl vorstellbar, wofür auch das Zukneifen des benachbarten Auges spricht, ein Symptom, das die Versuchstiere während und nach der Injection oft gezeigt haben.

Uebrigens ist es ausserdem noch nach meinen Beobachtungen nicht wahrscheinlich, dass die von VINCI an der Schläfe injicierten 0,5 gr. Salz in 4 c.c. Flüssigkeit gelöst ins Augeninnere auf regionärem Wege gedrungen sein sollten; zunächst fiel es in dieser Beziehung auf, dass in fast keinem der betreffenden Versuche, in denen das Kammerwasser die Violet-Reaktion zeigte, die Aussenfläche des Bulbus (Sklera), die gesuchte Reaktion darbot, während man eine solche zurückbleibende Imbibition doch als Zeichen einer stattgehabten regionären Durchwanderung erwarten durfte. Freilich könnte man dies in Analogie setzen zu folgendem : Wenn man eine Natr. salicyl. Lösung, die trotz äusserster Verdünnung eben noch die Violet-Reaktion in verdünnter Eisenchloridlösung zeigt, auf Filtrierpapier bringt, das mit letzterem befeuchtet ist, so erhält man die Reaktion nicht mehr. Andererseits aber kann man einen herausgenommenen Kaninchen-Augapfel 1 Stunde lang in einer Na. salicyl. Lösung 1 : 10000 die noch eine sehr deutliche Reaktion gewährt, liegen lassen, ohne dass hernach das Kammerwasser, übrigens auch nicht die Aussenfläche der Sklera nach kurzen Abspülen, die Farbenreaktion zeigte, während in einer Lösung 1 : 1000, wo dann die Reaktion im Kammerwasser auftritt, auch der Bulbus selbst dieselbe deutlich zeigt; endlich hat ja erst jüngst

WESSELY(1) an lebenden Kaninchen gezeigt, wie wenig Salzlösung in die vorderere Augenkammer eindringt, selbst wenn man sie direkt unter die Conjunctiva bulbi injiciert.

Zur exakteren Prüfung der 3ten Versuchsreihe VINCI's (Controlle der angeblich regionären Ueberwanderung ins Kammerwasser durch Dauerkanülen) habe ich mich bemüht, zu verhindern, dass während einer Stunde nach der Injektion eine Salicyl-Reaktion der Kammerwasser auf resorptivem Wege zu stande käme. Dies glaube ich durch die beiderseitige Unterbindung der Carotis communis erreicht zu haben. Denn nach meinen Versuchen ist der Collateralstrom (durch den Circulus arteriosus) dann offenbar nicht stark genug, um in einer Stunde so viel Salz in die betreffenden Augenteile zu führen, dass die Reaktion des Kammerwassers positiv würde. Dies zeigte sich an mehreren Parallelversuchen mit freien und unterbundenen Carotiden, wobei sogar die unter der Bauchhaut injicierte Salzmenge doppelt so gross war (1 gr. in 5 c.c. H_2O) als bei VINCI : bei unterbundenen Carotiden blieb die Reaktion nach einer Stunde aus, während sie im anderen Falle, bei so grosser Salzmenge stets, zu dieser Zeit eingetreten war.

Injicierte ich nun eine eben so grosse und eben so stark concentrierte Na. salicyl. Lösung unter die Schläfenhaut eines Kaninchens, so fiel mehrmals ebenfalls beiderseitig die Reaktion des Kammerwassers nach 1 Stunde negativ aus; einmal freilich zeigte das Kammerwasser auf der Seite der Injection und zwar nur auf dieser die Reaktion; dabei reagierte auch das Gewebe der Sklera selbst : hier also, bei dieser ungeheuren Concentration und grossen Flüssigkeitsmenge, scheint, zumal bei der Behinderung des Kreislaufs und damit auch der Resorption die Grenze (beim Kaninchen) nun endlich gefunden zu sein. Hier käme mitunter ein wirkliches, sicher nur regionäres Ueberwandern ins Augeninnere vor.

Soviel zur Kritik der VINCI'schen Methoden und Versuchsbefunde. Wie weit letztere richtig oder unrichtig sein mögen, sie beweisen uns kaum etwas neues; denn dass es mechanisch gelingen müsse, grosse Quantitäten von Flüssigkeit weit fortzutreiben und dass diese dann, wenn stark concentriert, in Diffusions-Verkehr mit den anderen Geweben treten können, das ist selbstverständlich; für die Frage der resorptiven oder regionären Wirkung bei therapeutischer Anwendung des Strychnins beweist das nichts. Was die Steigerung der dabei verwandten Flüssigkeits-

---

(1) K. WESSELY : *Experimentelles über subconjunctivale Injektionen.* Ein Beitrag zur Kenntniss der Wirkung lokaler Reize. Deutsch. medic. Wochenschr., 1903, Nr 7 und 8.

menge und Concentration auf sich hat, ersieht man, wenn man diese beiden Faktoren, von denen keiner bei der ärztlichen Strychnin-Applikation wesentlich gesteigert werden kann, hier im Versuche einzeln variiert, also zuerst bei Flüssigkeitsmenge von 1 c.c. (mehr pflegt man an der Schläfe nicht zu injicieren) die Concentration, und dann bei einer Concentration von 1—2 °/₀ (therapeutisch 1/2 °/₀) die Flüssigkeitsmenge steigert, bis eine regionäre Wirkung erzielt ist. Zu diesem Verfahren eignet sich nur die Anordnung der ersten Versuchsreihe Vinci's, da nur sie einfache und einwandfreie Befunde darbietet.

Nach Injection von 1 c.c. Flüssigkeit mit steigendem Gehalt an Na. salicyl. zeigte sich (am Kaninchen) nach 1/2—3/4 Stunden auch bei starken Concentrationen an Orbita und Bulbus Aussenfläche keine Reaktion. Präparierte ich dann vorsichtig die Schläfenhaut von den Augenseite her ab, so färbte die Reaktion das Unterhaut-Bindegewebe bis an den Orbitalrand heran. Dieser Befund ergab sich auch noch bei einer Concentration von 50 °/₀, nur dass hier vielleicht die tiefsten Schichten der lateralen Orbita (Periost) die Reaktion bereits darboten.

Umgekehrt lässt sich die Flüssigkeitsmenge bei Injektionen von 1—2 °/₀ Lösungen steigern, ohne dass diese in der Orbita nachweisbar würden. Die Salicyl-Reaktion auf Eisenchlorid dehnt sich dann im subkutanen Gewebe weithin über Kopf- und Gesichtsschädel auch längs des Orbitalrandes (des entsprechenden Auges) hin aus, ist aber in der Orbita selbst nicht zu erhalten. So erhielt ich selbst 1 Stunde nach Injection von 10 c.c. Na. salicyl. (1 °/₀), einer für die Kaninchen-Schläfe ungeheuren Flüssigkeitsmenge, keine Reaktion in der Augenhöhle.

Also erst wenn man beide Faktoren, die bei der regionären Wirkung eines an der Schläfe des Menschen injicierten Arzneistoffes in Betracht kämen, Concentration und Flüssigkeitsmenge, vergrössert, erhält man mehr oder minder die Befunde Vinci's, und ein Ergebnis, wie in seinen colorierten Abbildungen, erst dann, wenn beide Einflüsse ins Ungeheuerliche gesteigert werden.

Ich habe deshalb, da im Tierversuch ein Nachweis des Strychnins selbst sich zu schwierig gestalten dürfte, zum Ersatz dieses für unsere Zwecke das Atropin gewählt, dessen Wirkung (auf die Pupillenweite) beim Kaninchen schon bei einer Concentration und Flüssigkeitsmenge objektiv gemessen werden kann, wie sie den Verhältnissen bei der therapeutischen Strychnin-Injektion am Menschen ungefähr entspricht; als zweiter Vorteil des Atropins muss die Nachbarschaft der Ziele, d. h. der Angriffspunkte beider Mittel im Auge gelten : denn, wenn überhaupt auf direktem Wege

von der Schläfe her, würden unter sonst gleichen Bedingungen zwei Lösungen wohl auf demselben Wege und etwa zu gleicher Zeit an der Netzhautperipherie und andererseits an den Oculomotoriusendigengen in der Iris anlangen.

Bei Atropin-Einwirkung von der Schläfe her müsste sich, falls ein regionäres Hingelangen von Arzneistoffen überhaupt in Betracht kommt, die Pupille der betreffenden Seite allein oder jedenfalls mehr erweitern als die der anderen Seite, da ja dann in dem einen Auge mehr Atropin — eben das auf regionärem Wege hingelangte — sein müsste. Allerdings: tritt bei sehr kleinen Dosen gar keine Pupillenerweiterung ein, so beweist das noch nichts gegen eine regionäre Wirksamkeit; es braucht eben dann die geringe Menge Atropin gar nicht bis ins Auge auf direktem Wege gelangt zu sein; andererseits können allzugrosse Dosen schon durch Resorptionswirkung eine rasche, eventl. maximale Erweiterung bewirken, sodass die regionäre Wirkung sich nicht mehr bemerkbar macht. Bei geeigneter Dosierung aber lässt sich die Veränderung der Pupillengrösse so allmählich herbeiführen, dass jede Differenz um 1/2 mm. noch gut durch Zirkelmessung verfolgt werden kann.

Einen noch feineren Massstab für die Messung geringfügiger Differenzen in der Atropinisierung beider Augen bietet das Einträufeln sehr verdünnter, eben wirksamer Eserinlösungen, indem hier die Pupille desjenigen Auges bei der zunehmenden Verengerung zurückbleibt, das stärker atropinisiert ist, also mehr Atropin im Innern beherbergt. (Analog dem SCHÖMANN'schen Versuch).

Um die Pupillen unter sonst gleichen Bedingungen zu haben, wurden die Versuche im Dunkelzimmer vorgenommen: das Kaninchen war aufgespannt und in gleicher Entfernung standen beiderseits symmetrisch zwei gleich starke Glühlampen. Binnen 1/4—1/2 Minute vorübergehende beiderseitige Pupillenerweiterungen kommen nicht in Betracht. Ihnen liegen plötzliche Aufregungszustande des Versuchstieres zu Grunde, die nach Möglichkeit aus dem Versuche auszuschalten sind.

Ich habe nun bei Atropin-Injektionen an der Kaninchen-Schläfe, die in der Dosierung ungefähr der Strychnin-Anwendung am Menschen — nicht etwa blos relativ — gleich waren (2—5—10 mgr auf 1 c.c. Wasser), stets ein genau gleiches Verhalten beider Pupillen bemerkt: Grösse, Lichtreaktion, die schliessliche (allmähliche) Verengerung durch eben wirksame Mengen Eserin waren stets auf beiden Seiten gleich. Dabei trat die resorptive Wirkung schon nach wenigen Minuten (4—14) allmählich ein, das spricht nicht dafür, dass schon vor der Beförderung durch den

Kreislauf ein direkter Weg das Strychnin ins benachbarte Auge führe. Die Beobachtung, d. h. stetige vergleichende Messung geschah dann während einer Zeitdauer, in der einerseits die Strychninwirkung am menschlichen Auge deutlich nachweisbar ist, und in der andererseits nach VINCI die regionäre Ankunft des Strychnins, stattgefunden haben musste (1/2—3/4 Stunde). Diese Messungen ergaben nie einen Unterschied zwischen den beiden Pupillengrössen. Besonders beweisend ist es aber, dass auch auf beiderseits gleichmässiges Einträufeln einer eben wirksamen Eserinlösung die Pupillenweite bei mitteler Atropinisierung stets gleichmässig auf beiden Augen zurückging.

Dies etwa ist das zusammengefasste Ergebnis meiner Versuche an der *Kaninchen*pupille; im einzelnen gestalten sich die Resultate in Beziehung auf Zeit und Grösse des Ausschlags ziemlich verschieden; die Wirkung von Atropin und Eserin ist eben auch bei Kaninchen von demselben Gewicht durchaus nicht gleich. Ausserdem sind die Pupillen verschiedener Kaninchen in sehr verschiedenem Masse erweiterungsfähig, während manche auch eine starke Atropinisierung nur in einer Herabsetzung, bezw. Aufhebung des Lichtreflexes anzeigen; bei anderen wieder fehlte gerade dieser schon in der Norm in mehr oder minder starkem Masse.

So lag es denn nahe, als zweites Versuchstier die Katze zu wählen: bei ihr hat bekanntlich die Pupillen-Licht-Reaktion einen ausserordentlich weiten Spielraum und geschieht mit grösster Raschheit und Deutlichkeit; so ist also der relative Grad der Atropinisierung eines Katzenauges sehr leicht zu beobachten, selbst wenn man Zirkel und Massstab gar nicht dazu benutzt. In der Tat ist die Katzenpupille gegen das Atropin ausserordentlich empfindlich: schon 7 Minuten nach subkutaner Injection von noch nicht 1 mgr. an der Schläfe sah ich völlig gleichzeitige Erweiterung beiderseitig eintreten mit Aufhebung des Lichtreflexes sowie Unerregbarkeit durch Eserin. Beweist dieser Versuch auch nichts dagegen, dass nicht doch ein Teilchen Atropin (Strychnin) bis zum Augeninneren hindurch diffundieren, und so der Resorption entgehen kann, so sieht man doch, wie rasch diese einsetzt und mit welcher Promptheit das Verhalten der Pupillen uns ihre Wirkung erkennen lässt. Aber auch bei noch kleineren Atropindosen, die sicher keine völlige Pupillenlähmung herbeiführten, liess sich kein Unterschied im Grade der Atropinisierung der beiden Augen entdecken. Nach der einseitig applicierten winzigen Gabe von 1/20 mgr. Atrop. sulf. in 1 c.c. Wasser gelöst entwickelt sich in 15—30 Minuten beiderseits gleichmässig eine Trägheit der Pupillen-Reaktion, und nach darauf folgender nochmaliger Injektion derselben Dosis

in etwa 15 Minuten eine beiderseits gleichmässige Erweiterung und noch trägere und unvollständigere Reaktion. Träufelte ich jetzt je einen Tropfen einer 1/2 ‰ Eserinlösung in die Augen, so wurde nach einiger Zeit die Lichtreaktion beiderseits gleichmässig wiederum lebhafter. Die Pupillen wurden wiederum gleichviel enger, um schliesslich beide nach 1/2—3/4 Std. in wiederum gleicher Weise auf längeren stärkeren Lichtreiz mit fast maximaler Verengerung zu reagieren.

Nachweisbar wirksame Mengen sind auf regionärem Wege also sicher nicht ins benachbarte Auge gelangt; ob aber noch kleinere, in ihrer Wirkung nicht nachweisbare Mengen etwa hinkommen können, das ist eine Frage, die wohl kaum noch Interesse bietet.

Aus den Protokollen seien einige im Auszug wiedergegeben.

I. A) Versuchsreihe.

Injektion von Natr. salicyl. unter die Schläfenhaut von Kaninchen. Reaktion mit Eisenchlorid : + pos.; — neg.

1. 10 h. 28'. Subkutane Injektion von 0,5 c.c. Na. salicyl. Lösung (0,5 gr. 4 c.c.) an der rechten Schläfe, grosses Oedem, noch sehr deutlich nach 1/2 Stunde. Injektion unter geringem Druck.

11 h. 8'. Tod durch Verblutung : Bauchaorta durchschnitten.

11 h. 10'. Enukleation des rechten Auges : Bulbus — (keine Violet-Reaktion) mit Eisenchlorid. Orbita ca. 1/3 + (Violet-Reaktion). Inneres des Bulbus —.

11 h. 30'. Linkes Auge : Bulbus aussen und innen. —, Orbita —.

11 h. 40'. Die subkutane Reaktion reicht bis an den Orbitalrand des linken Auges und über fast den ganzen obern und vordern Schädel.

2. 5 h. 30'. Subkutane Injektion von 5 c.c. Na. salicyl. 1 : 8 an der rechter Schläfe; geringer Druck; grosses Oedem.

6 h. 25' Tod durch Verblutung.

Rechts : Orbita : 1/3 (temporal,) +; nach nasal zunehmend —; Bulbus = Fett ebenso. Kammerwasser +.

Links : Bulbus und Orbita ? (Blutung) Kammerwasser +. Harn stark +.

3. 4 h. 50'. 1 c.c. Na. salicyl. Lös. 1 : 1 subkutan an rechter Schläfe injiciert.

5 h. 25'. Rechts : Bulbus sicher —; Orbita (oberflächliche Schichten) —, ebenso beide Kammerwasser. Reaktion nach Abzug der Haut bis an den Orbitalrand +, vielleicht auch tiefere Schicht der Orbita (Periost).

4. 12 h. 30'. Subkutane Injection von 10 c.c. Na. salicyl. 1 : 100 an rechter Schläfe.

1 h. 30'. Bauchaorta durchschnitten. An den Augen nirgends Reaktion. Subkutane Reaktion bis in Nähe des Orbitalrandes.

I. B).

(Mit Abtrennung der Carotiden.)

5. *a)* Carotiden beiderseits abgeklemmt.

10 h. 55'. 5 c.c. Na. salicyl. 1 : 5 unter die Bauchhaut injiciert.

11 h. 55′. Carotis durchschnitten. Kammerwasser beiderseits —. Harn +.

b) (Controllthier) 11 h. 5 c.c. Na. salicyl. 1 : 5 unter Bauchhaut (Carotiden frei).

12 h. Bauchaorta durchschnitten; Kammerwasser +; Harn +.

6. 11 h. 12′. Beide Carotiden abgeklemmt.

11 h. 15′. 5 c.c. Na. salicyl. 1 : 5 an der rechten Schläfe injiciert, grosses Oedem; rechtes Auge dabei zu, nach 5 Minuten auf, rechter Löffel erhoben.

12 h. 10′. Carotiden durchschnitten, noch immer Oedem an der Schläfe!

12 h. 15′. Rechtes Auge (enucleirt): Kammerwasser —; Bulbus —; Orbita ca. 1/3 +.

12 h. 30′. Linkes Auge : alles —.

Subkutane Reaktion dehnt sich über den hinteren Teil des rechten Gesichtsschädels weit aus; die noch starke Reaktion am Orbitalrand geht dann in die schwächere intraorbitale über. Harn stark +.

---

7. 6 h. 36′. Reichlich in beide Augen Calomel.

6 h. 38′. R. S. 4 c.c. J. K. 1/2 : 4.

6 h. 43′. Beiderseits weiss.

6 h. 48′. » »

6 h. 50′. Calomel nochmals in beide Augen.

6 h. 55′—60′. In beiden Augen leichte Gelb- (gleichmässig) färbung. Noch mehrmals Calomel.

7 h. Rechts undeutliche. Gelb-schwärzliche Färbung an umschriebener Stelle sonst beide gleichmässig gelb. Starke Conjunctivitis und Schwellung.

7 h.—7 h. 10′. Die schmutzig-schwärzliche Färbung nimmt rechts zu.

7 h. 10′. Ist sie auch links sichtbar.

7 h. 10′—30′. Die schwärzliche Färbung nimmt rechts rascher zu als links.

7 h. 45′. Beiderseitig fast gleich schmutzig gelb.

II. Versuchsreihe.

Injection von Atrop. sulf. unter die Schläfenhaut. Messung der Pupillenweite; zum Teil nachherige Prüfung mit Eserin.

8. *a)* am Kaninchen.

4 h. 15′. Pupille fast 6 mm., gleich; prompte Reaktion beiderseitig.

4 h. 23′. Injection r. S. (fast) 1 c.c. Atrop. sulf. 1 %.

4 h. 24′. Pupille beiderseitig 7 mm.

4 h. 27′. » » 8 »

4 h. 42′. » » 8 » Reaktion beiderseitig fast aufgehoben.

5 h. 2′. » » 8 »

9. Pupillen reagieren prompt.

12 h. 33′. 1 c.c. mit 2 1/2 mgr. Atr. sulf. r. S.

12 h. 35′. Beiderseitig 6 mm. prompte Reaktion.

12 h. 38′. » » »

12 h. 42′. Reagiert träger (beiderseitig), weniger; beiderseitig 7 mm

12 h. 50′. Beiderseitig 7 mm.

12 h. 54'. Reaktion beiderseitig gering geg. Anf.

1 h. 2'. » » » » »

1 h. 4'. Beiderseitig 1 Tr. Eserin 1/2 °/oo.

1 h. 10'. » » » » »

1 h. 12'. » 8 mm. Reaktion beiderseitig prompt, viell. etw. weniger als anfangs.

1 h. 15'. Beiderseitig 1 Tr. 1/2 °/oo Eserin.

1 h. 22'. » 8 mm. Reaktion.

1 h. 23'. » 1 Tr. 1 °/oo.

1 h. 32'. » 7 mm.

1 h. 34'. » 1 Tr. 1 °/oo.

1 h. 39'. » 1 Tr. 1 °/oo.

1 h. 42'. » 7 mm. Lichtreakt. zieml. prompt.

1 h. 44'. Je 1 Tr. 1 °/oo.

1 h. 54'. Beiderseitig 6 mm., geringe Reaktion.

10. *b)* an Katzen.

12 h. 43'. Atropin r. S., ca 1/2 Spritze, 1,5/1000.

12 h. 47'. Schwächere Lichtreaktion, etw. weit.

12 h. 50'. Keine Lichtreaktion. Pupille weit.

12 h. 53'. Eserin je 1 Tr. 1/2 °/oo.

12 h. 57'. » » 1 » 1/2 °/oo.

1 h. 5'. » » 1 » 1 °/oo. Keine Verengr.

1 h. 13'. » » 1 » 1/2 °/oo.

1 h. 24'. Beiderseits noch weit, ohne Reaktion.

11. Pupillen eng., prompte Reaktion bis zur spaltförmigen Verengerung.

12 h. 54'. 1 c.c. (0,05 mgr.) Atrop. sulf. r. S.

1 h. 10'. Reaktion etwas träger. Pupillen viel weniger eng.

1 h. 32'. Reaktion etwas träger. Pupillen viel weniger eng. (Bei elektrischer Beleuchtung (nahe) : spaltförmig.)

1 h. 34'. 1 c.c. (0,05 mgr.) r. S.

1 h. 48'—50'. Deutlich aber träge Reaktion mit Glühbirne; nicht mehr eng.

1 h. 55'. Je 1 Tr. Eserin 1/2 °/oo.

2 h. Geringe Reaktion, eher mehr rechts, mittlere Weite.

2 h. 7'. Je 1 Tr. Eserin 1/2 °/oo.

2 h. 8'. Mittlere Weite, träge, aber deutliche Reaktion.

2 h. 9'. Je 1 Tr. Eserin 1/2 °/oo.

2 h. 12'. Lichtreaktion beiderseitig weniger träge.

2 h. 14'. Je 1 Tr. Eserin 1/2 °/oo.

2 h. 19'. Pupillen schon beim Oeffnen ohne Glühlicht enger, gute Reaktion schon auf Tageslicht.

2 h. 20'. Je 1 Tr. 1/2 °/oo.

2 h. 24'. Pupillen mittelweit eng., werden bei längerem Oeffnen fast maximal eng.

2 h. 25'. 2 Tr. Eserin 1/2 °/oo.

2 h. 32'. Je 1 Tr. Eserin 1/4 °/o.

2 h. 36'. Nach längerem Schliessen mittelweit, ziemlich prompte Reaktion, nach kürzerem Schluss darauf noch eng. Beiderseitig ganz gleich.

2 h. 39'. 2 Tr. Eserin 1/4 %.

2 h. 44'. Auch nach längerer Schlusszeit ziemlich eng; gute Reaktion.

AUS DEM INSTITUTE FÜR PHARMAKOLOGIE UND PHYSIOLOGISCHE CHEMIE ZU ROSTOCK; DIREKTOR PROF. KOBERT.

Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate

VON

Dr HUGO BECKER,

Assistenzarzt in St. Johann bei Saarbrücken.

Nachdem meine Arbeit schon abgeschlossen war, erschien eine höchst lehrreiche Arbeit von E. VAHLEN(1). Da dieselben die allgemeinen Betrachtungen, welche ich meiner kleinen Studie eigentlich voranschicken wollte, entbehrlich macht, so gehe ich gleich zu den von mir untersuchten Substanzen und deren Wirkung über.

I. — Ueber Morphinätherschwefelsäure.

Morphin wirkt fast ausschliesslich auf das Centralnervensystem. Die in anderen Gebieten auftretenden Veränderungen sind als sekundäre Erscheinungen anzusehen. Bei der physiologischen Wirkung des Morphins auf das Centralnervensystem unterscheidet man zwei Stadien, das narkotische und das tetanische. Wenn es richtig ist, dass die Hauptwirkungen des Morphins von den Hydroxylgruppen abhängen, so muss bei Ersatz der einen durch Schwefelsäure die Wirkung entweder ganz schwinden oder doch wenigstens sich sehr vermindern. Der Prüfung der Frage, ob diese Anschauung richtig ist, trat zuerst STOLNIKOW(2) näher.

---

(1) *Die chemische Constitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung.* Arch. für exp. Path. und Pharm. Bd. XLVII, 1902, p. 368,

(2) STOLNIKOW : *Ueber die Bedeutung der Hydroxylgruppen in einigen Giften.* Zeitschrift f. physiol. Chem. Bd. VIII, 1884, p. 235.

Nach ihm haben nur Stockman und Dott (1) sich mit dieser Substanz beschäftigt.

Morphinätherschwefelsäure wird nach folgendem Verfahren dargestellt. Man löst 20 gr. reinen, kristallisierten Morphins und 8 gr. Aetzkali in 20—30 c.c. Wasser auf; zur Lösung fügt man allmählich und unter beständigem Schütteln 15 gr. feingepulvertes Kaliumpyrosulfat. Nach acht bis zehn Stunden ist die Reaktion beendet. Man verdünnt nun mit 300—400 c.c. Wasser und filtriert; das Filtrat wird mit Essigsäure schwach angesäuert, wobei aus der Lösung die freie Morphinätherschwefelsäure sich kristallinisch ausscheidet, während essigsaures Morphin und schwefelsaures Kalium gelöst bleiben. Der Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen und aus heissem Wasser umkristallisiert. Man erhält so die Morphinätherschwefelsäure in feinen, langen Nadeln, welche noch gelb gefärbt sind, durch wiederholtes Umkristallisieren in ganz weissen, silberglänzenden Nadeln. Sie ist in freiem Zustande sehr schwer löslich in kaltem Wasser, Alkohol und Aether; sie löst sich aber in etwa 100 Teilen heissem Wasser und viel leichter in Alkalien. Die wässrige Lösung reagiert schwach sauer und wird durch Chlorbaryum nicht getrübt. Die Säure verliert bei 100° ihr Kristallwasser und erfährt auch beim Erhitzen auf 160° noch keine weitere Zersetzung. Sie ist somit die beständigste von allen bisher bekannten Aetherschwefelsäuren.

Die Reaktionen der Morphinätherschwefelsäure sind mit wenigen Ausnahmen dieselben wie bei Morphin. Nur Eisenchlorid giebt mit Morphinätherschwefelsäure keine blaue Färbung; hierdurch unterscheidet sich also dieselbe wesentlich vom Morphin, das mit Eisenchlorid eine sehr charakteristische Reaktion giebt. Setzt man zur Morphinätherschwefelsäure einige Tropfen Schwefelsäure zu und erwärmt das Ganze im Wasserbade, so erhält die Mischung eine schön rosarote Färbung, welche beim Stehen an der Luft allmählich in Violett übergeht. Diese Reaktion ist als charakteristisch für Morphinätherschwefelsäure anzusehen, da Morphin und seine Salze dieselbe nicht zeigen. Ueber das Verhalten der Säure zu der unter Prof. Kobert gefundenen Reaktion von Marquis wird weiter unten gesprochen werden.

Wirkung. — Dosen, bei welchen Morphin Tiere tötete, blieben nach Stolnikow bei verschiedenen Tierarten bei der Morphinätherschwefelsäure

(1) Ralph Stockman und D. B. Dott : Proceed. of the Royal Soc. of Edinburgh 17. 1890, 26 sept.; Brit. med. Journ. 1890, 26 july, p. 189; ref. in Schm. Jahrb. Bd. 229, 1891, p. 134.

ohne jede Wirkung. Vergrösserte man die Dosen auf das 3—5 fache, so bestanden die Vergiftungsanfälle, welche sich kund gaben, in scharf ausgesprochenen, heftigen Tetanusattacken sowie in klonischen Krämpfen, ganz ebenso wie bei der Vergiftung mit Codein oder Strychnin. *Der Tetanus ist somit nach* STOLNIKOW *eine characteristische Wirkung der Morphinätherschwefelsäure bei grossen Dosen; narkotische Wirkungen besitzt sie nicht.*

Die zweite Untersuchung, d. h. die von STOCKMAN und DOTT stimmt mit der von STOLNIKOW nicht überein. Diese Autoren erklären nämlich die Morphinätherschwefelsäure in denjenigen Dosen, welche STOLNIKOW wirkungslos gefunden hatte, für *kodeinartig, d. h. bis zum gewissen Grade narkotisch wirkend.* Es besteht also eine Differenz der Anschauungen, die nicht unwichtig ist. FRÄNKEL (1) spricht sich an verschiedenen Stellen über die Morphinätherschwefelsäure aus und *spricht ihr ebenfalls die therapeutisch in Betracht kommende narkotische Wirkung fast ganz ab.*

Aus diesen Gründen erscheint es mir von Wichtigkeit, einige neue Versuche darüber beizubringen, besonders da die dazu verwendete, wie es scheint, fabrikmässig bis jetzt nicht darstellbare (2) und daher nie im Handel gewesene Morphinätherschwefelsäure *von Professor* BAUMANN's *eigener Darstellung herrührte.*

Es waren schöne, nadelförmige Kristalle, von denen 0,38 gr. probeweis mit einigen Tropfen kochender Lösung von Natriumcarbonat übergossen und mit immer mehr Wasser versetzt wurden. Es erfolgte jedoch nur sehr schwache Lösung, so dass etwa 38 c.c. nötig waren, um die Substanz bei Kochhitze zu lösen. Ferner fiel nach dem Abkühlen der grösste Teil wieder aus. Alkoholzusatz wirkte eher störend. Besser ist, wie sich später herausstellte, die Kristalle der Säure in Wasser + NaOH zu lösen; so gelingt es leicht eine neutrale in der Kälte nicht ausfallende Lösung zu erhalten. Ich benutzte eine Lösung, welche im c.c. 5 mgr. enthielt. Warum ich gerade Katzen zu Versuchstieren wählte, wird unten gesagt werden.

Versuch I.

Eine *Katze* von 2200 gr. erhält um 11 h. 30′ 8 c.c. der Lösung, d. h. 40 mgr. der Säure als Natriumsalz *ins Blut von der Halsvene aus* und wird bald nach dem Losbinden sehr schreckhaft, so dass sie bei Annäherung an den Käfig ähnlich wie bei Strychninvergiftung zusammenfährt und vom Brett fällt. Auch sich selbst überlassen, ist sie abnorm aufgeregt; sie scheint Hallucinationen zu haben. Pupillen nicht deutlich

(1) SIGMUND FRÄNKEL : *Die Arzneimittelsynthese.* Berlin, 1901, p. 217.

(2) Prof. KOBERT hat bei mehreren Weltfirmen vergebliche Versuche gemacht, die Säure für den Handel darstellen zu lassen.

erweitert. 1 h. Status idem. 1 h. 30' Heftigste Aufregung und strychninartige Zuckungen. Pupillen scheinen noch nicht deutlich erweitert; so bleibt der Zustand bis 2 Uhr. Dann tritt Mydriasis ein; die Erregung dauert an. 5 h. Noch immer sehr starke Schreckhaftigkeit, Hallucinationen; Zuckungen etwas geringer. Pupillen noch deutlich erweitert. Am andern Morgen wieder normal, Abends 8 h. aber noch nicht.

Versuch II.

Eine kleine *Katze* erhält am 8. September *per os in Milch* etwa 80 mgr. Morphinätherschwefelsäure als Natriumsalz *in den Magen*. Zunächst nichts und auch fernerhin nichts. Also gar keine Wirkung.

Versuch III.

Ein kleiner *Hund* von 3600 gr. erhält um 3 h. 50' 16 c.c. der Lösung von morphinäterschwefelsaurem Natron, entspr. 80 mgr. der Substanz, *subkutan*. Er wird sehr ruhig und sein Puls langsam, 60 pro Minute, und sehr unregelmässig. Die Pupillen werden eher enger als weiter. Von Excitation keine Rede. Das ganze Bild gerade so wie bei Morphium.

Versuch IV.

25 mgr. Morphinätherschwefelsäure als Natriumsalz einer *Katze* von 1800 gr. *subkutan* eingespritzt machen keine auffallenden Veränderungen in Bezug auf Erregbarkeit und Pupillen.

Versuch V.

Kleine *Katze* von 1700 gr. erhält um 12 h. etwas mehr als 0,1 gr. des Natriumsalzes *per os* gelöst in kochendem Wasser unter Milch *in den Magen*. Sie erbricht nicht, bekommt Mydriasis, Durchfall und schwankt wie trunken auf den Beinen, sodass sie beim Laufen hinfällt. Excitation ist nicht so deutlich wahrnehmbar, wie bei Versuch I. Dieser Zustand hält von Mittags bis zum Abend unverändert an. Ueber Nacht gestorben. *Sektion :* Alles normal, Magendarmkanal auffallend blass; Gefässe desselben wie ausgespült, vollkommen leer. Kein Lungenoedem.

Versuch VI.

Eine grosse *Katze* von 3600 gr. erhält um 11 h. 30' 80 mgr. freie Morphinätherschwefelsäure in Pulverform unter Milch *in den Magen*. Sie erbricht darauf mehrere Male, bleibt sonst aber gesund. Sie hatte vorher Fleisch gefressen und dieses wurde beim Erbrechen samt der Milch entleert.

Versuch VII.

Eine mässig grosse *Katze* von 2500 gr. erhält 22 c.c. Lösung à 2,4 mgr., also 53 mgr. der Säure als Natriumsalz *ins Blut*. Sie bekommt Mydriasis, wird sehr schreckhaft und aufgeregt, erholt sich aber. Pupillen nach 2 Stunden nicht mehr auffallend weit.

Versuch VIII.

Eine alte *Katze* von 2900 gr. erhält im Laufe einer ganzen Stunde 15 c.c. à 2,41 mgr., also 36 mgr. der Substanz, *ins Blut* um 4 h. 45' und bleibt ganz normal. Am folgenden Morgen um 11 h. erhält sie 220 mgr. der mit Milch verriebenen Säure *per os*. Mittags noch nichts; das Tier fühlt sich vielmehr sehr behaglich, schnurrt und spielt. Nachmittags 4 Uhr besteht deutliche Pupillenerweiterung, aber sonst noch völliges Wohl-

befinden. So auch noch Abends 6 Uhr. Um 8 Uhr wird die Katze etwas schreckhaft und früh ist sie in mässigem Grade aufgeregt und sehr schreckhaft. Starke Pupillenerweiterung. Erbrechen ist überhaupt nicht aufgetreten. Zwei Tage später starker eitriger Konjunktivalkatarrh und Hornhautdefekte mit Keratitis. Lichtscheu und Aufgeregtheit wie vor zwei Tagen. Die Keratitis hält bis zum Tode an. Das Tier verschmäht alle Nahrung und wird nach etwa 6 Tagen geschlachtet, da sie absolut nichts zu sich nehmen will. *Sektion :* Darm völlig leer. Im Magen mehrere frische Magengeschwüre, welche rund sind und die Schleimhaut völlig durchsetzen. Eins hat einen cm. im Durchmesser; die andern sind kleiner. Sie erklären die Nahrungsverweigerung.

Versuch IX.

Eine *Katze* von 1800 gr erhält 29 mgr. Säure in 1 c.c. Wasser unter Zuhülfenahme von NaOH gelöst, *intravenös* um 1 h. Um 3 h. ist das sonst stille Tier scheu, schreckhaft und lässt sich nicht gern anfassen. Pupillen werden bei Lichteinfall nicht so eng als normal. Abends beruhigt es sich und früh ist es normal.

Versuch X.

Eine andere schwarze *Katze* von 2300 gr. erhält 58 mgr. Säure, vor einiger Zeit unter Zuhülfenahme von NaOH gelöst, um 12 h. *intravenös*. Kein deutlicher Erfolg; warum, liess sich nicht feststellen. Vielleicht war die Lösung zersetzt.

Versuch XI.

Eine *Katze* von 2700 gr. erhält 2 c.c. der Säure, frisch in NaOH gelöst, also 66 mgr. Substanz, *intravenös* um 11 h. 50'. Schon um 12 h. liegt das Tier in den heftigsten Krampfen auf der Seite und wird oft im Käfig umhergeschleudert. Die Krämpfe werden nach einiger Zeit fast strychninartig (aber ohne Tetanus und unter Beteiligung der Kopfmuskeln). Unter Trismus und unterbrochenen Zuckungen gestorben um 1 h. 15'. Mydriasis war da bis zum Tode.

Ergebnis. — Diese Versuche scheinen mir zu beweisen, dass Stockman und Dott ganz recht haben, wenn sie behaupten, dass *die Wirkungen unserer Säure der des Morphins und Codeins analog, nur schwächer sind.* Ich wählte nämlich absichtlich gerade Katzen zu Versuchstieren, weil bei diesen die Morphinwirkung so eigenartig und so deutlich ausgesprochen ist wie bei sonst keinem Tiere. Ich verweise darüber auf die nach Dutzenden zählenden Versuche aus Prof. Kobert's Institute von Marquis(1) an diesen Tieren. *Im Gegensatz zu allen anderen Tieren macht nämlich in kleinen Dosen das Morphin bei Katzen nicht eine Pupillenverengerung, sondern eine Pupillenerweiterung,* welche als Mydriasis spastica centralis, d. h. auf Reizung des Pupillenerweiterungscentrums entstanden anzusehen ist. *Im Gegensatz zu allen anderen Tieren macht weiter das Morphin bei Katzen Aufgeregtheit, ja maniakalische Anfälle,* beruhend auf primärer Reizung der

(1) *Ueber den Verbleib des Morphins im Organismus der Katze.* Arbeiten des pharm. Inst. zu Dorpat, hgb. von R. Kobert, Bd. XIV, 1896, p. 118.

Hirnrinde. Ich hatte nun von vornherein mir klar gemacht, dass unsere Substanz, falls sie dem Morphin analog wirken sollte, diese beiden paradoxen Wirkungen hervorbringen müsse. *In der That zeigten meine Katzen diese beiden Wirkungen. Deshalb muss ich dafür eintreten, dass die Morphinätherschwefelsäure auf Katzen qualitativ analog dem Morphin, quantitativ aber schwächer wirkt.* Die Wirkung ist bei innerlicher Darreichung schwach und unsicher, weil im Magen die Substanz gar nicht und im Darm nur sehr schwer gelöst und langsam resorbiert wird. Im Darm stört nämlich die Anwesenheit der Kohlensäure geradeso wie in meinen ersten Lösungsversuchen. *Eine Beurteilung der Wirkung auf den Menschen masse ich mir nicht an; ich glaube aber auf Grund meiner Versuche behaupten zu können, dass es berechtigt, ja notwendig ist, die Versuche über Morphinätherschwefelsäure an Menschen zu wiederholen,* wofern man über die Einwirkung dieser theoretisch so interessanten Substanz auf Patienten in der Klinik überhaupt sprechen will.

II. — Ueber morphoxyessigsaures Natron.

Im Anschluss an die Versuche mit dem Natriumsalz der Morphinätherschwefelsäure scheint es mir nicht uninteressant, einige weitere Versuche anzuführen, welche mit dem Natriumsalz der Morphoxyessigsäure von mir angestellt wurden. Ich verdanke das Präparat der Liebenswürdigkeit der Firma Knoll & Co. in Ludwigshafen a. Rh. Zu demselben gelangt man, wenn man chloressigsaure Alkalien auf Morphin-alkali einwirken lässt. Beispielsweise werden 30 gr. wasserfreies Morphin in absolut alkoholischer Kalilauge von 5,9 gr. Kaligehalt gelöst und mit 14 gr. neutralem monochloressigsaurem Kalium unter Zusatz von 600 c c. absolutem Alkohol drei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Dabei scheidet sich Chlorkalium aus. Darauf versetzt man die erhaltene Lösung noch warm mit alkoholischer Salzsäure, bis alles Kali als Chlorkalium ausgefällt ist, und fügt nach dem Abfiltrieren zu der erkalteten Flüssigkeit so lange absoluten Aether, bis eben eine Trübung entsteht. Im Laufe einiger Stunden scheidet sich die freie Morphoxyessigsäure in schönen, weissen Nädelchen ab. Sie ist leicht löslich in Wasser, unlöslich in Aether und stellt eine in Nadeln schön kristallisierende Substanz von neutraler Reaktion dar. *Sie wirkt nach Angabe der Chemiker-Zeitung, 39, 1900, p. 1141, narkotisch, ähnlich wie das Morphin, ist aber etwa um das 50fache weniger giftig.* Der Autor dieser Untersuchung ist mir nicht bekannt. Ich habe im Nachstehenden die Richtigkeit dieser Angabe an Kaltblütern, Warmblütern und an Menschen nachgeprüft. Erst nach Abschluss meiner Arbeit ist mir noch ein zweites Urteil zugängig geworden über die physiologische

Wirkung des « Morphoxyessigsäure-Methyl- und Aethylesters », welches A. C. BARNES (1) auf Grund eigener Versuche abgiebt. Es lautet :

1. Während die Morphoxyessigsäure und ihre Homologen relativ ungiftige Körper sind, stellen ihre Methyl- und Aethylester heftige Krampfgifte dar, welche bei Fröschen und Säugetieren pikrotoxinähnliche Konvulsionen erzeugen.

2. Während beim Frosch das Rückenmark an der Giftwirkung mitbeteiligt ist, werden beim Kaninchen Rückenmark, Medulla, Gross- und Kleinhirn nicht affiziert. Der alleinige Angriffspunkt der charakteristischen Krampfwirkung liegt im Hirnstamm.

Meine ersten Versuche beziehen sich auf Eskulenten von mittlerer Grösse.

Versuch I.

Ein *Frosch* erhält Abends subcutan 0.05 gr. morphoxyessigsaures Natron. Ohne dass sich in den nächsten Stunden eine Wirkung des Giftes zeigt, stirbt der Frosch in der folgenden Nacht. Makroskopisch und mikroskopisch ist nichts Abnormes festzustellen.

Ergebnis. — Für Frösche sind fünf Centigramm von morphoxyessigsaurem Natron tötlich.

Versuch II.

Ein *Frosch* erhält subcutan 0,1 gr. morphoxyessigsaures Natron. Nach Verlauf von 2 Stunden stellen sich tetanische Zuckungen ein, die allmählich immer schwächer werden und schwerer auszulösen sind. Man beobachtet also erst ein Stadium der Reizung, dann ein solches der Lähmung. Nach weiteren 2 Stunden ist der Frosch gestorben. Der makroskopische und mikroskopische Befund ist normal.

Ergebnis. — Bei Fröschen bewirkt ein Decigramm von morphoxyessigsaurem Natron tetanische Muskelzuckungen, die tötlich enden.

Versuch III.

Ein *Frosch* erhält subcutan 0,025 gr. morphoxyessigsaures Natron. Nach 4 Stunden beobachtet man tetanische Zuckungen. In der folgenden Nacht stirbt der Frosch. Makroskopisch und mikroskopisch ist Alles normal.

Ergebnis. — Fünfundzwanzig Milligramm von morphoxyessigsaurem Natron töten Frösche unter tetanischen Muskelzuckungen.

Versuch IV.

Ein *Frosch* erhält subcutan 0,015 gr. morphoxyessigsaures Natron. Es zeigen sich gar keine Erscheinungen, besonders keine der Excitation, in den nächsten Stunden und Tagen; der Frosch bleibt vollkommen gesund.

Ergebnis. — Fünfzehn Milligramm von morphoxyessigsaurem Natron haben auf Frösche gar keine Wirkung.

---

(1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 46, 1901, Heft 1-2.

Versuch V.

Versuch II wird noch einmal wiederholt. 15 Minuten nach der Injektion gerät der Frosch von selbst in Rückenlage und bleibt lang ausgestreckt liegen in tetanischen Zuckungen. Nach 3 ½ Stunden reagiert er nicht mehr auf Reize, das Herz aber schlägt noch. Nach einer weiteren Stunde ist der Frosch gestorben.

Ergebnis. — Wie schon oben erwähnt, bewirkt das morphoxyessigsaure Natron zunächst ein Stadium der Reizung und dann ein Stadium der Lähmung.

Versuch VI*a*.

Dieser Versuch betrifft ein *Kaninchen* von 1200 gr. Gewicht, dem das Gift stets subcutan beigebracht wird.

Am 15.	erhält es	0,010 gr.	Keinerlei Wirkungen wahrnehmbar, weder akute noch chronische.
» 17.	»	» 0,025 »	
» 18.	»	» 0,025 »	
» 20.	»	» 0,050 »	
» 21.	»	» 0,100 »	
» 22.	»	» 0,200 »	
» 23.	»	» 0,250 »	

Die allmählich grösser werdenden Dosen unseres Giftes haben gar keine Erscheinungen bei dem Kaninchen gemacht. Es wird geschlachtet; makroskopisch und mikroskopisch ist nichts Abnormes zu finden.

Versuch VI*b*.

Die successive Steigerung der Dosen unseres Giftes bis zu 0,25 Gramm ohne wahrnehmbare Wirkungen lässt auf den Gedanken kommen, es könnte sich hier, ebenso wie bei dem Morphin und einem später zu besprechenden Morphinderivat, dem salzsauren Methylphenmorpholin, um eine Gewöhnung des Organismus an das Gift handeln. Um dies festzustellen, gab ich einem gleich grossen Kaninchen dieselbe Menge morphoxyessigsaures Natron, wie sie in der Enddosis des letzten Versuchs enthalten war, nämlich 0,25 gr. gleich auf einmal. Es war daraufhin aber auch bei diesem nicht daran gewöhnten Tiere gar keine Giftwirkung wahrnehmbar.

Versuch VII.

Der Versuch betrifft eine *Katze*, die 0,24 gr. morphoxyessigsaures Natron subcutan erhält. Nach Verlauf einer Stunde bemerkt man eine geringe Aufgeregtheit, die sich indessen bald legt.

Bedauerlicherweise stand mir ein weiteres Quantum unserer Substanz nicht mehr zur Verfügung, da ein Teil der mir überlassenen Menge zu Versuchen an Menschen abgegeben war, über deren Resultat weiter unten berichtet werden wird. Jedenfalls *genügen aber meine wenigen Versuche an Warmblütern, um darzuthun, dass das Mittel für Warmblüter nur sehr geringe Giftigkeit besitzt,* und dass daher *Versuche am Menschen nichts Bedenkliches hatten.* Die Wirkung des morphoxyessigsauren Natrons auf den Organis-

mus des *Frosches* besteht dagegen in *Steigerung der Reflexerregbarkeit und dadurch hervorgerufenem Tetanus.* Diese Wirkung kommt den Substanzen der Codeinreihe zu und insofern ähnelt unsere Substanz also den bekannten Stoffen dieser Reihe. Die eigentliche Morphinwirkung, d. h. die narkotische Beeinflussung des Grosshirns scheint nach meinen Tierversuchen zu fehlen. Ich bin jedoch vorsichtig genug, aus den Tierversuchen nicht ohne Weiteres auf den Menschen zu schliessen, denn ich würde sonst in denselben Fehler verfallen, den ein bekannter deutscher Pharmakologe beging, als er auf Grund einer längeren Versuchsreihe an Tieren zu dem Schlusse kam, das Codein sei ein gänzlich wertloses Arzneimittel. Um diesem Mangel meiner Versuche abzuhelfen, habe ich im Nachstehenden einige Versuche an Menschen angeführt, welche Herr Geheimrat TH. THIERFELDER so liebenswürdig war, in seiner Klinik für mich machen zu lassen. *Dieselben ergeben nur bei einem einzigen Patienten, hier allerdings bei fünf verschiedenen Malen eine prompte Wirkung, nämlich bei einem Falle von Magencarcinom.* In allen anderen Fällen war die Wirkung nur schwach. Ich möchte also mich dahin aussprechen, das allenfalls gerade bei dieser Krankheit die Versuche zu wiederholen sind.

Weiter hinten lasse ich noch eine *Tabelle der von mir angestellten Reaktionen* zum Nachweis der Morphoxyessigsäure folgen. Da dieselbe noch eine andere Substanz mitberücksichtigt, schiebe ich sie erst weiter hinten ein.

Anwendung von Morphoxyessigsäure.

Name der Krankheit	Angewandt gegen	Dosis	Gegeben	Art der Darreichung	Erfolg
1. Cervicalkatarrh Angina	Leibschmerzen u. Schlaflosigkeit	0,05	2 mal	per os in Lösung	—
2. Leukämie	Kopfschmerzen, Schlaflos.	0,05	3 »	»	gering
3. Tabes	Uebelkeit, Erbrech. Schlaflosigkeit	0,06	2 »	»	gering
4. Carcinoma ventriculi	Wühlen im Leib und Uebelkeit	0,06	1 »	»	—
5. Carcinoma ventriculi	Wühlen im Leib, Uebelk. und Schlaflosigkeit	0,05	5 »	»	sehr gute Wirkung
6. Neurasthenie	Schlaflosigkeit	0,05	1 »	»	gering
7. Nervöse Magenstörung	Schlaflosigkeit	0,06	2 »	»	gering
8. Trigeminus-Neuralgie	Neuralgische Schmerzen	0,03; 0,05; 0,06	5 »	per os u. subcutan	—
9. Pankreas-apoplexie	Kolikartige Schmerzen	0,05	1 »	per os in Lösung	—
10. Asthma bronchiale	Schlaflosigk., Hustenreiz	0,05	1 »	»	—
11. Phtisis pulmonum	Schlaflosigk., Hustenreiz	0,05	1 »	»	—

III. — Ueber den Morphoxyessigsäureäthylester.

Im Anschluss an das morphoxyessigsaure Natron möchte ich hier kurz einige Versuche anschliessen, welche den Aethylester dieser Säure betreffen. Auch diese Substanz wurde mir von der oben genannten Firma zur Verfügung gestellt.

Versuch I.

Ein *Frosch* erhält subcutan 0,05 gr. salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester. Eine halbe Stunde darauf erträgt er die Rückenlage, reagiert aber auf den geringsten Reiz durch starke Muskelzuckungen. Das Herz schlägt sehr schwach, die Atmung ist sehr unregelmässig. Im Verlauf einer weiteren Stunde werden die Zuckungen immer schwächer. Nach Eröffnung der Brusthöhle und Herausnahme des Brustbeins sieht man das Herz nur äusserst schwach pulsieren. Am folgenden Tage ist die Herzthätigkeit noch vorhanden, wenn auch sehr verlangsamt. Im Uebrigen ist die Reizbarkeit der Muskeln eine viel geringere geworden. In der darauf folgenden Nacht stirbt der Frosch. Die Sektion ergiebt makroskopisch im Magen eine blutigrote Stelle in der Schleimhaut und an mehreren Stellen Blutaustritte; mikroskopisch ist Alles normal.

Ergebnis. — Bei Fröschen bewirkten fünf Centigramm von salzsaurem Morphoxyessigsäureäthylester unter tetanischen Erscheinungen den Tod.

Versuch II.

Ein *Frosch* erhält subcutan 0,01 gr. salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester. Nach drei Stunden stellen sich tetanische Muskelzuckungen ein. Am nächsten Tage zeigt der Frosch gar keine Vergiftungssymptome mehr. Er erhält nun 0,005 gr. unserer Substanz, was ohne jede Wirkung auf ihn bleibt. Am nächsten Tage erhält er 0,02 gr. unseres Giftes. Nach einer halben Stunde erträgt er die Rückenlage und reagiert auf Reize mit starken Muskelzuckungen, ja es treten sogar heftige Zuckungen ohne jeden äusseren Reiz auf. Im Verlauf einer weiteren Stunde werden diese Zuckungen immer schwächer, und sind schwerer auszulösen. In der nächsten Nacht stirbt der Frosch. Die Sektion ergiebt nichts Pathologisches.

Ergebnis. — Bei Fröschen haben fünf Milligramm des salzsauren Morphoxyessigsäureäthylesters gar keine Wirkung; ein Centigramm bedingt tetanische Erscheinungen, ohne den Tod herbeizuführen; zwei Centigramm sind tötlich.

Versuch III.

Ein *Frosch* erhält subcutan 0,02 gr. salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester. Das Resultat ist genau dasselbe wie in Versuch II. Herzthätigkeit und Atmung sind normal. Nach Abschneiden des Kopfes reagiert er in derselben Weise, ein Beweis, das unser Gift seine Wirkung nicht auf das Gehirn allein, sondern auf Gehirn und Rückenmark zugleich oder vielleicht nur auf das Rückenmark allein ausübt.

Versuch IV.

Ein *Frosch* erhalt dieselbe Dosis wie in Versuch I, also 5 Centigramm, mit demselben Erfolge. Die Zuckungen treten bei den geringsten äusseren Reizen auf, wie z. B. bei

lautem Sprechen und Händeklatschen. Sie werden allmählich immer schwächer, bei Eröffnung der Brusthöhle schlägt das Herz aber noch kräftig, wenn auch verlangsamt. Am nächsten Tage reagiert der Frosch wieder viel stärker, stirbt jedoch in der folgenden Nacht. Aus diesem Versuch erkennt man, dass unser Gift zunächst eine Reizung des Centralnervensystems bewirkt, dann eine Lähmung und dann wieder eine Reizung.

Versuch V.

Ein *Kaninchen* von Mittelgrösse erhält 0,01 gr. salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester ohne jeden Erfolg. Zwei Tage darauf erhält es 0,025 gr. Nach fünf Minuten bereits bekommt es Anfälle von Tetanus und Opisthotonus, die ungefähr fünfzehn Minuten währen, worauf der Tod eintritt.

Die *Sektion* ergiebt makroskopisch nichts. Mikroskopischer Befund : In den *Sammelröhren der Niere* finden sich zahlreiche, meist homogene Cylinder, denen nur vereinzelt zellige Elemente beziehungsweise Kerne beigemischt sind. In den *gewundenen Kanälen* sind Cylinder nicht nachweisbar, auch die *Glomeruli* und deren *Kapseln* sind durchweg frei und unverändert. In der *Leber* sind grössere Veränderungen nicht nachweisbar, nur sind die Kerne der Leberzellen zum Teil nicht mehr von normaler Grösse und Struktur, sondern im Untergang begriffen.

Ergebnis. — Kaninchen von etwa 1,5 kgr. sterben nach fünfundzwanzig Milligrammen des salzsauren Morphoxyessigsäureäthylesters unter tetanischen Erscheinungen. Gleichzeitig kommt es zu Nierenveränderungen.

Zusammenfassung.— Die Wirkung des salzsauren Morphoxyessigsäureäthylesters auf den Organismus besteht ebenso wie die des morphoxyessigsauren Natrons in Steigerung der Reflexerregbarkeit und dadurch hervorgerufenem Tetanus, aber in viel stärkerem Grade; der Aethylester der Morphoxyessigsäure ist also viel giftiger als das oben beschriebene Natriumsalz.

IV. Ueber salzsaures Methylphenmorpholin.

Diese Substanz wurde uns gütigst von Professor STÖRMER zur Verfügung gestellt. Betreffs des Chemischen verweise ich auf die Publikationen dieses Forschers (1).

1. Versuche mit Lösungen von Blut in destilliertem Wasser.

Sämmtliche Blutversuche sind mit einer Lösung des salzsauren Methylphenmorpholins in destilliertem Wasser gemacht. Die in jedem Fall neutral gemachte Giftlösung enthielt pro c.c. 5 Milligr. salzsaures Methylphenmorpholin.

---

(1) R. STÖRMER und H. BROCKERHOF : Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft, Jahrgang XXX, 1897, Bd. II, p. 1631. — Ferner F. LINDNER : *Ueber Phenmorpholinderivate.* Dissertation, Rostock, 1902.

Versuch I.

Es werden acht Gläser aufgestellt, welche je 20 c.c. 1 %iger wässriger *Rinderblutlösung* enthalten.

Glas	I.	III.	V.	VII.	erhalten als
Zusatz	10,0	7,5	5,0	2,5	mgr. salzsaures Methylphemorpholin.

Nach einiger Zeit zeigt sich in Giftgläschen I, III und V ein Uebergang der roten Farbe der Blutlösung in eine bräunliche Farbe. Die spektroskopische Untersuchung dieser umgefärbten Blutgiftlösung ergiebt einen Streifen im Rot, mithin ist das Oxyhämoglobin der Blutlösung in Methämoglobin umgewandelt.

Ergebnis. — Bei Rinderblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch II.

Ein zweiter Versuch mit wässriger *Rinderblutlösung* ergiebt das gleiche Resultat bei Zusatz von 10,0 und 7,5 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin auf 20 c.c. Blutlösung. Bei Zusatz von 5,0 mgr. tritt zwar eine Aenderung der Farbe ein, doch ist spektroskopisch Methämoglobin nicht nachzuweisen; jedenfalls aber ist als die schwächste Konzentration der Giftlösung, die eine Methämoglobinbildung bewirkt, die Konzentration von 1 : 4000 festzuhalten, wie sie im vorigen Versuch festgestellt ist.

Versuch III.

Versuchsreihe mit wässriger *Kaninchenblutlösung*, wovon ebenfalls zwei Versuche zu verschiedener Zeit und mit dem Blut zweier verschiedener Kaninchen angestellt wurden. Im ersten Falle wurde bei Zusatz von 10,0. 7,5 und 5,0 mgr. salzsauren Methylphenmorpholins in geringer Weise die Farbe der Blutlösung umgewandelt, spektroskopisch jedoch war nichts nachzuweisen. Im zweiten Falle war bei Zusatz von 20,0 mgr. spektroskopisch Methämoglobin nachzuweisen, bei Zusatz von 10,0 mgr. auch noch, aber sehr undeutlich, und bei Zusatz von 5,0 trat gar keine Wirkung des Giftes mehr ein. Die Zusammenstellung der Ergebnisse beider Versuche ergiebt, dass bei Zusatz von starken Dosen unseres Giftes nachweisbar Methämoglobin gebildet wird, dass bei schwächeren Dosen die Bildung von Methämoglobin zwar nicht nachzuweisen ist, wohl aber eine Umwandlung des Oxyhämoglobin. Wie aus dem später folgenden Versuch mit der Kaninchenblutkochsalzlösung zu ersehen ist, kann dieser umgewandelte Blutfarbstoff aber nichts anderes als Methämoglobin sein.

Ergebnis. — Bei Kaninchenblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch IV.

Versuchsreihe mit wässriger *Hundeblutlösung*. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsauren Methylphenmorpholins entsteht im Gegensatz zur roten Farbe der Blutlösung eine etwas braunrote Verfärbung der Flüssigkeit in Giftgläschen, doch ist spektroskopisch veränderter Blutfarbstoff nicht nachzuweisen. Auf Grund derselben Erwägungen wie im vorigen Versuch ist anzunehmen, dass dieser Farbstoff Methämoglobin ist.

Ergebnis. — Bei Hundeblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch V.

Versuchsreihe mit wässriger *Schweineblutlösung*. Genau wie in den vorigen Versuchen bei gleichem Zusatz zeigt sich wohl eine Aenderung in der Farbe, doch ist Methämoglobin offenbar nur in so geringer Menge gebildet, dass es sich nicht nachweisen lässt.

Ergebnis. — Bei Schweineblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000. Vielleicht, so glaubte ich, ist die undeutliche, nicht nachweisbare Bildung von Methämoglobin daraus zu erklären, dass bei allen diesen Versuchen recht altes Blut verwendet wurde.

Versuch VI.

Dieser Versuch wird mit dem *Blut von einem Meerschweinchen* angestellt. Die dazu benutzte Giftlösung hatte lange Zeit gestanden. Es ergiebt sich hierbei, obwohl die Giftauflösung noch normal scheint, kein Resultat, d. h. keine Blutzersetzung. Einige weitere Versuche, die mit dem *Blut von noch anderen verschiedenen Tieren* angestellt wurden, ergaben auch bei Zusatz von sehr grossen Dosen unseres Giftes jetzt gar kein Resultat mehr, weil, wie sich herausstellte, die Giftauflösung durch das Stehen sich verändert hatte. Dass etwa nicht das Blut dieser Tiere gegen unser Gift immun ist, erhellt daraus, das später angestellte Versuche mit dem Blut derselben Tiere Resultate ergaben, sobald die Giftauflösung einigermassen frisch war. *Die methämoglobinbildende Wirkung unseres Giftes, des salzsauren Methylphenmorpholins, geht also zum grossen Teil oder völlig verloren, sobald die Giftauflösung einige Zeit dem Licht und der Luft ausgesetzt war*, wobei vermutlich eine Oxydation stattgefunden haben dürfte.

Versuch VII.

Versuchsreihe mit wässriger *Taubenblutlösung*. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. frischem salzsaurem Methylphenmorpholin wird das Oxyhämoglobin der roten Blutkörperchen in Methämoglobin umgewandelt, was spektroskopisch nachzuweisen ist. Bei Zusatz von 2,5 mgr. tritt keine Wirkung mehr ein.

Ein zweiter Versuch mit dem Blut einer andern Taube ergiebt genau dasselbe Resultat.

Ergebnis. — Bei Taubenblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch VIII.

Versuchsreihe mit wässriger *Fischblutlösung*. Bei Zusatz von 10,0, 7,5, 5,0, 2,5 und 1,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin wird die hellrötliche Farbe der Blutlösung in eine hellgelbe Farbe umgewandelt. Im Spektrum dieser Flüssigkeit sind die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden und keine neuen Streifen aufgetreten. Bei Zusatz von 0,5 mgr. tritt keine Wirkung des Giftes mehr ein.

Ergebnis. — Bei Fischblutlösung macht unser Gift das Oxyhämoglobin der roten Blutkörperchen verschwinden bei einer Konzentration von

1 : 20,000. In Wahrheit geht es wohl in Methämoglobin über, nur liess sich dieses der grossen Verdünnung wegen nicht nachweisen.

Versuch IX.

Versuchsreihe mit wässriger *Froschblutlösung*. Bei Zusatz von 10,0, 5,0 und 2,5 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin findet sich nach 24 Stunden ein gelblich brauner Niederschlag in den Giftgläschen gegen über einem roten in den Kontrollgläschen. Im Spektrum der umgeschüttelten Blutgiftlösung sind die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden, aber keine neuen aufgetreten.

Ergebnis. — Bei Froschblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000.

Versuch X.

Versuchsreihe mit wässriger *Hühnerblutlösung*. Beim Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin wird die rote Farbe der Blutlösung in eine gelbbraune umgewandelt. Spektroskopisch ist nachzuweisen, dass die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden, aber keine neuen aufgetreten sind.

Ergebnis. — Bei Hühnerblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Zusammenfassung. — Die Wirkung des salzsauren Methylphenmorpholin auf defibriniertes, in destilliertem Wasser 1 %ig gelöstes Blut besteht in Bildung von Methämoglobin, wofern ein frisch dargestelltes oder wenigstens ein frisch gelöstes Präparat verwendet wird. Alte Lösungen wirken viel weniger oder gar nicht.

2. Versuche mit Blutkochsalzmischungen.

Benutzt wurde ein Gemisch aus 1 c.c. Blut und 99 c.c. physiologischer (0,75 %iger) Kochsalzlösung.

Versuch I.

Es werden 8 Gläser aufgestellt, welche je 20 c.c. 1 %ige *Schweineblut*kochsalzlösung enthalten.

Glas I. III. V. VII. erhalten

Zusatz 10,0 7,5 5,0 2,5 mgr. salzsaures Methylphenmorpholin um 5 h. 17′.

5 h 25′ Im Giftgläschen I, III, V macht sich eine Auflösung der roten Blutkörperchen bemerkbar, indem die Deckfarbe in eine Lackfarbe übergeht; zugleich zeigt sich in Giftgläschen I und III ein Uebergang der roten Farbe der Blutlösung in eine braune Farbe.

5 h. 40′. In Giftgläschen I und III alle roten Blutkörperchen aufgelöst, in V zum grossen Teil, in VII gar nicht.

Nach 24 Stunden : In Giftgläschen I und III alle roten Blutkörperchen aufgelöst, in V zum grossen Teil, in VII ein ganz geringer Teil, ausserdem in I, III und V eine deutlich braune Farbe der Lösung im Gegensatz zu der roten Farbe der Blutlösung.

Das spektroskopische Bild der Blutlösung zeigt zwei Streifen im Grün, also das Spektrum des Oxyhämoglobin, das der braungefärbten Blutgiftlösung einen ganz undeutlichen Streifen im Rot, was auf die Anwesenheit von Methämoglobin deutet. Ausserdem färbt sich die Blutgiftlösung bei Zusatz von einem Tropfen kohlensauren Natron wieder rot wie normales Blut, was ebenfalls das Vorhandensein von Methämoglobin beweist.

Ergebnis. — Bei Schweineblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 2665, teilweise Auflösung bei einer Konzentration von 1 : 8000 und Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch II.

Gleiche Versuchsreihe mit dem Blut einer wilden *Ente*. Bei Zusatz von 10,0 und 7,5 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine braune umgewandelt, ebenso ist das Stroma braun gefärbt. Bei Zusatz von 5,0 mgr. wird ein Teil der roten Blutkörperchen aufgelöst, bei Zusatz von 2,5 mgr. auch noch, aber ausserordentlich wenig.

Im Spektrum der braunen Blutgiftlösung sieht man einen ganz schmalen Streifen im Rot, also ist Methämoglobin gebildet.

Ergebnis. — Bei Entenblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 2665; teilweise Auflösung bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000 und Bildung von Methämoglobin.

Versuch III.

Gleiche Versuchsreihe mit dem Blut von einem *Meerschweinchen*. Bei Zusatz von 10 0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine braune umgewandelt, welche spektroskopisch einen ganz schmalen Streifen im Rot zeigt und damit das Vorhandensein von Methämoglobin beweist. Bei Zusatz von 2,5 mgr. tritt keine Wirkung des Giftes mehr ein.

Ergebnis. — Bei Meerschweinchenblut Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin.

Versuch IV.

Gleiche Versuchsreihe mit dem Blut eines gesunden *Menschen*. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und zwar beginnt die Auflösung sich schon nach fünf Minuten zu zeigen; die rote Farbe der Blutlösung wird infolge der Einwirkung des Giftes in eine braunrote bis braune umgewandelt. Das Spektrum der braun gefärbten Giftlösung zeigt einen schmalen Streifen im Rot, also ist hier Methämoglobin gebildet. Bei Zusatz von 2,5 mgr. ist das Gift ohne jede Wirkung auf die Blutlösung.

Ergebnis. — Bei Menschenblut Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin.

Versuch V.

Gleiche Versuchsreihe mit dem Blut von mehreren *Fröschen*. Bei Zusatz von 10,0 u. 5,0 mgr. salzs. Methylphenmorpholin werden die roten Blutkörperchen aufgelöst. Der in den Giftgläschen entstandene Niederschlag ist gelblich braun, auch bei Zusatz von 2,5 mgr., gegen den roten in den Kontrollgläschen. Spektroskopisch ist nachzuweisen, dass die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden, aber keine neuen aufgetreten sind. Wie schon oben erwähnt, wird wohl auch hier Methämoglobin gebildet worden sein, nur war seine Menge zu gering, um einen Absorptionsstreifen zu liefern. Methämoglobin ist nämlich nur in einer etwas concentrierteren Lösung bequem nachweisbar.

Ergebnis. — Bei Froschblut Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000.

Einige weitere Versuche, die mit dem Blut von verschiedenen Tieren angestellt wurden, ergaben, auch bei Zusatz von sehr grossen Dosen unseres Giftes, gar kein Resultat, weil, wie sich herausstellte, die Giftauflösung schon einige Tage alt war und dadurch, wie schon oben erwähnt, die Wirkung des Giftes verloren geht.

Versuch VI.

Aufstellung von Gläsern mit *Rinderblut*kochsalzlösung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. *frischem* salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und das Oxyhämoglobin in Methämoglobin umgewandelt, was spektroskopisch durch einen Streifen im Rot nachzuweisen ist. Bei Zusatz von 2,5 mgr. wird nur ein sehr kleiner Prozentsatz der roten Blutkörperchen aufgelöst und gar kein Methämoglobin gebildet.

Ergebnis. — Bei Rinderblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin, teilweise Auflösung bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000.

Ein weiterer Versuch mit *Rinderblut* ergiebt nach einiger Zeit folgendes Resultat :

Bei Zusatz von 20,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und Methämoglobin gebildet, was aus dem Spektrum der Giftblutlösung zu erkennen ist. Bei Zusatz von 10,0 mgr. wird in diesem Falle nur ein Teil der roten Blutkörperchen aufgelöst und kein Methämoglobin gebildet.

Der nächste Versuch wird angestellt, nachdem die Giftlösung noch länger gestanden hat, mit dem Blut von Meerschweinchen. Das Resultat ist vollständig negativ.

Das teilweise negative Resultat dieser Versuche mit Rinderblut und Meerschweinchenblut im Gegensatz zu den vorigen Versuchen spricht wiederum für unsere Annahme, dass unser Gift nach einiger Zeit seine Wirkung auf Blut, bestehend in Auflösung der roten Blutkörperchen und Methämoglobinbildung, teilweise oder völlig verliert.

Versuch VII.

Gleiche Versuchsreihe mit *Taubenblut*kochsalzgemisch. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine gelbbraune umgewandelt. Das spektroskopische Bild der umgewandelten Lösung zeigt, dass die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden und keine neuen aufgetreten sind. Bei Zusatz von 2,5 mgr. hat unser Gift keine Wirkung mehr auf Taubenblut.

Ergebnis. — Bei Taubenblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin.

Ein ganz merkwürdiges Resultat erhielt ich, als ich salzsaures Methylphenmorpholin auf das Blut der *Taube*, die subcutan chronisch mit unserer Substanz vergiftet und erst nach eingetretener Immunisierung geschlachtet worden war, einwirken liess. Ich fand nämlich bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. unseres Giftes nach einem Zeitraum von fünf Stunden die roten Blutkörperchen nicht nur nicht aufgelöst, sondern als Klumpen zusammengeballt am Boden der Gläschen liegend. Beim Filtrieren der umgeschüttelten Flüssigkeit bleibt auf dem Filter ein dunkelbraunroter Niederschlag zurück, der mit destilliertem Wasser eine rote Flüssigkeit als Filtrat ergiebt. Diese letztere enthält auf Grund der spektroskopischen Untersuchung Oxyhämoglobin und Methämoglobin, letzteres in geringerem Grade als ersteres. Bei Zusatz von 2,5 mgr. bleibt das Gift ohne sichtbare Wirkung auf die Blutlösung.

Ergebnis. — Beim Blut einer Taube, die längere Zeit subcutan mit salzsaurem Methylphenmorpholin vergiftet ist, erfolgt also *Agglutination der roten Blutkörperchen statt Hämolyse* bei einer Konzentration des zugesetzten Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin. *Offenbar hatte im Blute Bildung einer antihämolytisch wirkenden Substanz stattgefunden.* Der Versuch soll den Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen bilden.

Versuch VIII.

Versuchsreihe mit *Kaninchenblut*kochsalzmischung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine hellgelbbraune umgewandelt. Spektroskopisch ist in der Giftblutlösung Methämoglobin nachzuweisen. Bei Zusatz von 2,5 mgr. werden auch noch rote Blutkörperchen aufgelöst, aber nur ausserordentlich wenige.

Ergebnis. — Bei Kaninchenblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration von 1 : 4000 und Methämoglobinbildung, teilweise Auflösung bei einer Konzentration von 1 : 8000.

Versuch IX.

Versuchsreihe mit *Hundeblut*kochsalzmischung. Bei Zusatz von 10,0. 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin, (u. zwar diente als Zusatz absichtlich eine Lösung, die schon einige Tage alt war) wird kein Resultat erzielt in einem Zeitraum von 24 Stunden. Dann werden nochmals zu jedem Giftgläschen je 10,0 mgr. zugefugt, worauf ein Teil der roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine dunkelbraune Farbe umgewandelt wird. Das Spektrum dieser dunkelbraunen Flüssigkeit zeigt einen Streifen im Rot, also ist Methämoglobin gebildet. Bei Zusatz von 12,5 mgr. entsteht ebenfalls Methämoglobin, aber die Auflösung der roten Blutkörperchen ist eine ausserordentlich geringe.

Ergebnis. — Bei Hundeblut teilweise Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 1600 und Bildung von Methämoglobin.

Versuch X.

Versuchsreihe mit *Katzenblut*kochsalzmischung. Bei Zusatz von 20,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst, bei Zusatz von 5,0 mgr. gar keine mehr, dagegen wird noch bei Zusatz von 2,5 mgr. Methämoglobin gebildet, wenn auch sehr wenig und spektroskopisch nur ganz undeutlich nachweisbar.

Ergebnis. — Bei Katzenblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 1000, teilweise bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 1000 und Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000.

Versuch XI.

Versuchsreihe mit *Fischblut*kochsalzmischung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5, 5,0 und 2,5 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin ist schon im Verlauf von 15 Minuten die hellrötliche Farbe der Blutlösung in eine ganz hellgelbe, fast farblose umgewandelt. Gleichzeitig hat sich ein brauner Bodensatz niedergeschlagen, der mit destilliertem Wasser eine gelbe Flüssigkeit entstehen lässt. Die spektroskopische Untersuchung dieser Flüssigkeit ergiebt, dass die Streifen des Oxyhämoglobins verschwunden, aber keine neuen Spektralstreifen aufgetreten sind. Bei Zusatz von 1,0 mgr. erhält man dasselbe Resultat, wenn auch erst nach längerer Zeit. Bei Zusatz von 0,5 und 0,25 mgr. zeigt sich die Wirkung des Giftes darin, dass sich kein Bodensatz von niederfallenden intakten roten Blutkörperchen bildet, wie in den Kontrollgläschen.

Ergebnis. — Bei Fischblut macht salzsaures Methylphenmorpholin das Oxyhämoglobin der roten Blutkörperchen scheinbar verschwinden bei einer Konzentration von 1 : 20000.

Versuch XII.

Gleiche Versuchsreihe mit *Hühnerblut*kochsalzmischnng. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mgr. salzsaurem Methylphenmorpholin wird ein Teil der roten Blutkörperchen

aufgelöst und die rote Blutlösung in eine gelbbraune umgewandelt, in der, spektroskopisch nachgewiesen, Methämoglobin enthalten ist. Bei Zusatz von 2,5 mgr. zeigt sich keine Wirkung mehr.

Ergebnis. — Bei Hühnerblut teilweise Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin.

Zusammenfassung : *Die Wirkung des salzsauren Methylphenmorpholins auf Blutkochsalzlösungen besteht in Auflösung der roten Blutkörperchen und Bildung von Methämoglobin* aus dem gelösten Oxyhämoglobin. *Alt gewordene Lösungen des Giftes verlieren ihre Wirkung auf Blutkörperchen wie auf Blutlösungen.* Länger dauernde Vergiftung von Tieren mit unserem Gift scheint im Blute dieser Tiere *Bildung eines antihämolytisch und agglutinierend wirkenden Schutzstoffes* zu veranlassen.

Ziehen wir zum Vergleich eine Tabelle heran, die einige Giftstoffe enthält, welche rote Blutkörperchen auflösen, so ist unsere Substanz in folgender Weise einzureihen. Auf die von Walther Frieboes untersuchten hämolytischen Substanzen der Guajakrinde sowie der Zweige und Blätter des Guajakbaumes gehe ich nicht mit ein, da diese Versuche erst lange nach den meinigen angestellt worden sind. Ich verweise betreffs derselben auf die gleichzeitig mit diesem Hefte bei F. Enke in Stuttgart erscheinende Monographie des Genannten.

Tabelle der Auflösung des mit physiologischer Kochsalzlösung 100 fach verdünnten Rinderblutes durch einige Agentien.

NAME DER SUBSTANZ	VÖLLIGE	TEILWEISE	Nach welchem BEOBACHTER
	Auflösung der roten Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Konzentration des Giftes von		
Sarsasaponin	1 : 125000	1 : 350000	Schulz
Parillin	1 : 100000	1 : 350000	Schulz
Cyclamin	1 : 100000	1 : 285000	Tufanow
Digitoneïn	1 : 100000	1 : 125000	Kruskal
Digitonin	1 : 80000	1 : 100000	Kruskal
Yuccasaponin	1 : 75000	1 : 100000	Kruskal
Amor. Smilasaponin Merck	1 : 50000	1 : 70000	Kruskal
» » »	1 : 50000	1 : 75000	Schulz
Herniariasaponin	1 : 40000	—	Kobert
Kryst. Smilasaponin Merck	1 : 30000	1 : 35000	Kruskal
Levant. Sapotoxin	1 : 20000	1 : 50000	Kruskal
Agrostemmasapotoxin	1 : 15000	1 : 30000	Kruskal
Sapindussapotoxin	1 : 14000	1 : 25000	Kobert
Senegin	1 : 12000	1 : 32000	Atlas
Quillajasapotoxin	1 : 10000	1 : 150000	Kobert
Solanin	1 : 8300	1 : 120000	Kobert
Quillajasaures Natron	1 : 8000	1 : 100000	Kobert
Ricinussolvin	1 : 5000	1 : 8000	Kobert
Saporubrin	1 : 4000	—	v. Schulz
Salzsaures Methylphenmorpholin	**1 : 4000**	**1 : 8000**	**Becker**
Jodcyan	1 : 5000	1 : 80000	Goldfarb
	1 : 2500	1 : 5000	Kobert
Chamälirin	1 : 700	1 : 800	Kruskal
Chenocholsaures Natron	1 : 700	1 : 1500	Rywosch
Taurochols. Natron	1 : 600	—	Rywosch
Choloidins. Natron	1 : 500	—	Rywosch
Cholsaures Natron	1 : 200	—	Rywosch
Hyochols. Natron	1 : 200	—	Rywosch
Kohlens. Natron	1 : 70	1 : 150	Kobert
Glykochols. Natron	1 : 50	—	Rywosch
Chloralhydrat	1 : 20	1 : 25	Kruskal
Aether	1 : 13	—	Tufanow

Fassen wir die völlige und teilweise Auflösung der roten Blutkörperchen und die Bildung von Methämoglobin in eine Tabelle zusammen, so sind die verschiedenen Blutarten in folgender Weise der Reihe nach zu ordnen.

Tabelle der Auflösung und Methämoglobinbildung verschiedener mit physiologischer Kochsalzlösung 100 fach verdünnter Blutarten durch salzsaures Methylphenmorpholin.

NAME DER BLUTART	VÖLLIGE	TEILWEISE	Bildung von Methämoglobin erfolgt noch bei einer Konzentr. des Giftes von
	Auflösung der roten Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Konzentration des Giftes von		
Fischblut	1 : 20000	—	1 : 20000
Froschblut	1 : 4000	—	1 : 8000
Taubenblut	1 : 4000	—	1 : 4000
Hühnerblut	1 : 4000	—	1 : 4000
Meerschweinchenblut	1 : 4000	—	1 : 4000
Kaninchenblut	1 : 4000	1 : 8000	1 : 4000
Rinderblut	1 : 4000	1 : 8000	1 : 4000
Menschenblut	1 : 4000	—	1 : 4000
Entenblut	1 : 2665	1 : 8000	1 : 4000
Schweineblut	1 : 2665	1 : 8000	1 : 4000
Katzenblut	1 : 1000	1 : 2000	1 : 8000
Hundeblut	—	1 : 1600	1 : 1600

3. Tierversuche.

Versuch I.

Ein *Frosch* erhält 2 c.c. = 10 mgr. salzsaures Methylphenmorpholin. Nach 15 Minuten erträgt der Frosch Rückenlage; der nach drei Stunden aufgefangene Harn ist ganz farblos. Nach 24 Stunden findet sich auf dem Teller eine rötliche Flüssigkeit, die trotz Zusatz von einem Tropfen Schwefelammonium und nachherigem Schütteln mit Luft keine Spektralstreifen ergiebt. Darauf erhält der Frosch wieder 2 c.c. = 10 mgr. und nach zwei Tagen, während deren er gesund bleibt, nochmals 2 c.c. = 10 mgr. Am nächsten Tage wird der Frosch geschlachtet; makroskopisch ist nichts zu finden, es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund : Die *Leber* ist sehr hyperämisch; in mehreren Gallengängen u. z. in solchen, die ziemlich dick und mit Epithel ausgekleidet sind, finden sich typische Gallengangscylinder, die den Harncylindern nicht unähnlich sind und zum Teil Epithelien einschliessen.

In der *Niere* finden sich neben hyalinen Cylindern auch solche, die Epithelien einschliessen.

Ergebnis. — Für Frösche ist eine Dosis von 10 mgr. nicht tötlich, doch bewirkt das Gift anatomische Veränderungen im Organismus, bestehend in Hyperämie der Leber und Bildung von Cylindern in der Niere.

Versuch II.

Ein *Frosch* erhält 1 c.c. = 5 mgr. salzsaures Methylphenmorpholin. Nach 25 Minuten erträgt der Frosch Rückenlage; nach 19 Stunden findet sich auf dem

Teller eine rötliche Flüssigkeit, die keine Spektralstreifen ergiebt. Beim Auspressen lässt der Frosch einen grünlichen Tropfen Harn. Der Frosch erhält zum zweiten Male 1 c.c. = 5 mgr., worauf er bereits nach 8 Minuten Rückenlage erträgt. Nach zwei Tagen erhält er wieder 5 mgr. und wird dann am nächsten Tage geslachtet. Die *Sektion* ergiebt makroskopisch nichts, es werden Leberstückchen eingelegt.

Mikroskopischer Befund : In der *Leber* sieht man Herde u. z. recht ausgedehnte, in denen die Kerne zu homogenen Klümpchen werden und allmählich an Grösse einbüssen. Manchmal gelingt es Herde in dem Stadium zu finden, wo nur noch ein allgemeiner Detritus übrig geblieben ist.

Ergebnis. — Eine Dosis von 5 mgr. bewirkt bei Fröschen Untergang von Lebergewebe, ohne den Tod herbeizuführen.

Versuch III.

Ein Frosch erhält 4 c.c. = 20 mgr. salzsaures Methylphenmorpholin. Nach 12 Min. erträgt er Rückenlage; nach 19 Stunden findet sich auf dem Teller eine rötliche Flüssigkeit; beim Auspressen erhält man einen grünen Tropfen Harn. Der Frosch erhält nochmals 20 mgr. und stirbt nach ca. 36 Stunden. Bei der *Sektion* ist makroskopisch nichts Abnormes zu finden, es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund : In der *Leber* sieht man an einigen Stellen beginnenden Kernschwund. In den *Nieren* finden sich vereinzelte Cylinder, aber in jedem Schnitt; die Glomeruli sind sämmtlich frei.

Ergebnis. — Eine Dosis von 20 mgr. ist für Frösche tötlich; die pathologisch-anatomischen Befunde sind Untergang von Lebergewebe und Bildung von Harncylindern.

Versuch IV.

Ein Frosch erhält 4 c.c. = 20 mgr. salzsaures Methylphenmorpholin, nach zwei Tagen eine nochmalige Dosis von 20 mgr. Nach weitern zwei Tagen werden ihm mehrere c.c. Harn ausgedrückt; derselbe ist obwohl sehr reichlich, von hell gelbbrauner Farbe, ergiebt jedoch keine Methämoglobinreaktion.

Ausserdem werden aus dem Rücken mehrere c.c. einer anscheinend stark bluthaltigen homogenen Flüssigkeit herausgepresst; dieselbe wird centrifugiert. Es bilden sich dabei zwei scharf getrennte Schichten, die obere ganz klar und hell gelbbraun, die untere dunkelbraunrot. Bei der mikroskopischen Untersuchung der unteren Schicht findet man unveränderte Blutkörperchen mit deutlicher wesentlicher Vermehrung der Leukocyten. Die obere Schicht ist fast in toto durch Fibrinbildung erstarrt; sie wird zerrieben, eingedunstet und dann mit Alkohol ausgezogen.

Nach nochmaliger Eindunstung des alkoholischen Auszuges wird die Reaktion mit dem Marquis'schen Reagenz versucht, aber ohne Erfolg, vielleicht weil der Rückstand zuviel Verunreinigungen enthält.

Nach weiteren zwei Tagen ist der Frosch gestorben. Bei der Sektion findet man eine ikterische, gelbbraune Verfärbung der Leber, sonst makroskopisch nichts; es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund : In der *Leber* finden sich zahlreiche Herde, welche so klein sind, dass bei starker Vergrösserung mehrere in einem Gesichtsfeld zu sehen sind.

In diesen Herden sind die Zellen und deren Kerne teils ganz destruiert, teils im Zerfall begriffen. Neben den ganz degenerierten Herden sieht man solche, wo sich sogenannte vacuoläre Degeneration findet.

Die *Niere* des Frosches zeigt sowohl im Längsschnitt als im Querschnitt der gewundenen Harnkanälchen Cylinder. Dieselben bestehen aus einer homogenen, sich schwach färbenden Grundsubstanz und sind mit Vacuolen durchsetzt. Es ist möglich, dass ein Teil dieser scheinbaren Vacuolen auf Fett beruht, welches durch das Härtungsmaterial ausgezogen ist. Man kann diese Cylinder auch in den Hauptsammelröhren nachweisen, sie reichen bis ins Nierenbecken. Weiter finden sich auch in den allerengsten Kanälen, die wohl den Henle'schen Schleifen entsprechen, ganz besonders reichlich Cylinder.

Ergebnis. — Dasselbe wie in Versuch III.

Versuch V.

Der Versuch betrifft eine *Taube*, die nach einander folgende Dosen von salzsaurem Methylphenmorpholin subcutan erhält :

Am	12.	erhält	sie	10	mgr.
»	13.	»	»	20	»
»	14.	»	»	20	»
»	15.	»	»	20	»
»	16.	»	»	20	»
»	18.	»	»	40	»
»	19.	»	»	100	»

Nach dieser letzen Dosis bekommt sie Krämpfe u. z. hauptsächlich Zuckungen in der Nackenmuskulatur, die aber bald vorübergehen.

Am 26. wird sie geschlachtet; makroskopisch sind keinerlei Veränderungen zu finden, es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund : Wenn man mit schwacher Vergrösserung die *Leber* durchmustert, nimmt man Stellen wahr, die durchlöchert erscheinen. Bei starker Vergrösserung erkennt man, dass es sich um vacuoläre Degeneration handelt.

Die *Niere* ist normal.

Ergebnis. — Bei Tauben bewirkt eine successive Steigerung der Dosen unseres Giftes bis zu einem Decigramm zwar Erkrankung des Lebergewebes, aber ohne den Tod herbeizuführen.

Versuch VI.

Der Versuch betrifft ein *Meerschweinchen*, welches folgende Dosen von salzsaurem Methylphenmorpholin erhält :

Am	19.	erhält	es	10	mgr.
»	20.	»	»	15	»
»	21.	»	»	20	»
»	22.	»	»	25	»
»	23.	»	»	25	»
»	25.	»	»	25	»
»	26.	»	»	35	»

Das Tier macht nach allen diesen Dosen keinen kranken Eindruck, ist aber in der Nacht vom 28. zum 29. gestorben. Die Sektion ergiebt makroskopisch nichts; es werden Leber, Milz und Nieren eingelegt.

Mikroskroskopischer Befund · Die beiden Präparate der *Milz* lassen nichts erkennen, was auf stärkere Hämoglobinzersetzung deuten könnte. Man findet allerdings hier Körnchen und Schollen, welche Eisen enthalten und als Reste zersetzter Blutkörperchen anzusehen sind. (Hämosiderin). Bis zum gewissen Grade ist dieser Befund jedoch beim Meerschweinchen normal.

In der *Leber* ist nichts zu finden, was auf Blutzersetzung schliessen liesse.

In der Niere findet man in vielen geraden Kanälchen, wo dieselben im Längsschnitt getroffen sind, lange Cylinder, welche oft bei starker Vergrösserung ein halbes Gesichtsfeld durchlaufen. Dieselben sind bei dem Prozess des Härtens geschrumpft und füllen das Lumen des Kanals nicht mehr vollständig aus; grade deshalb aber sind sie deutlicher zu erkennen. Es sind sogenannte hyaline oder Fibrincylinder, d. h. sie haben keine Struktur und nehmen Farbstoffe nur scwhach auf. Epitheliale Beimengungen konnte ich bei ihnen nicht wahrnehmen. Das Lumen mancher Sammelröhren ist durch solche Massen ganz oder teilweise ausgefüllt. Es ist nach diesem Befunde kein Zweifel, dass das Tier auch in vita solche entleert hat.

Die meisten Glomeruli sind frei, ihr Kapselraum ist leer; nur bei einzelnen Glomerulis haben Blutaustritte stattgefunden, welche den ganzen Kapselraum ausfüllen. Die Blutgefässe zwischen den Harnkanälen sind reichlich gefüllt, doch sind Blutungen in die Harnkanäle nicht nachweisbar. Auch in den HENLE'schen Schleifen sind solche Cylinder nachweisbar. An einem andern Schnitt der Niere sieht man, dass in den HENLE'schen Schleifen sich nicht nur Cylinder, sondern auch Blut finden. In den weiteren Kanälchen sind in diesem Stück die Cylinder nur sehr spärlich.

In vielen Präparaten ist Formalinpigment aufgetreten, was wohl zum Teil darauf zurückzuführen ist, dass das Gift das Blut zersetzt, denn in ganz normalen Organen bildet sich bei richtiger Handhabung kein Formalinpigment.

Ergebnis. — Für Meerschweinchen ist eine successive Steigerung der Dosen unseres Giftes bis zu 35 Milligramm tötlich; die pathologisch-anatomischen Befunde sind Blutzersetzung in der Milz, Blutaustritte und Bildung von Harncylindern in der Niere.

Versuch VII.

Der Versuch betrifft eine *Katze*, welche folgende Dosen von salzsaurem Methylphenmorpholin erhält:

Am	1.	erhält	sie	0,05	gr.	subcutan
»	2.	»	»	0,1	»	
»	3.	»	»	0,2	»	
»	4.	»	»	0,25	»	
»	6.	»	»	0,35	»	
»	8.	»	»	0,35	»	

Der Harn der Katze wird nach einigen Tagen dunkelbraun, fast schwarz, dann wieder heller; die Untersuchung auf Bilirubin nach HAMMARSTEN ergiebt stets ein

negatives Resultat, die Untersuchung auf Eiweiss stets ein positives, allerdings sind die Eiweissmengen nur sehr gering. Sonst ist die Katze nach allen diesen Dosen vollkommen gesund, sie wird am 10. getötet. Die Sektion ergiebt makroskopisch nichts, es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund : In den *Nieren* finden sich nur normale Verhältnisse, namentlich ist nichts vorhanden, was an vorhanden gewesene Hämoglobinurie denken liesse.

In der *Leber* zeigt das Protoplasma der Zellen sämtlicher Leberläppchen vacuoläre Degenerationen. Die Kerne sind zum grössern Teil erhalten und von normaler Gestalt. Ein kleinerer Teil der Kerne ist offenbar in Untergang befindlich und zeigt sich daher der betreffende Kern bedeutend verkleinert und von unregelmässiger Gestalt. Dieser Befund ist in verschiedenen Teilen der Leber nachzuweisen.

Ergebnis. — Für Katzen ist eine successive Steigerung der Dosen unseres Giftes bis zu 1/3 Gramm pro Tier nicht tötlich, vielmehr findet eine Gewöhnung an das Gift statt, oder vielmehr, wie die neuesten Untersuchungen von Faust sicher ergeben, « besteht keine direkte Gewöhnung der Gewebe an das Gift, sondern die immer rascher und vollständiger vor sich gehende Ausstossung des Giftes durch den Harn, hauptsächlich aber durch die Faeces bedingt das unerklärte Ausbleiben toxischer Wirkung bei steigender Giftdosis ».

Versuch VIII.

Eine *Katze* erhält 6 c.c. = 0,3 gr. salzsaures Methylphenmorpholin subcutan. Nach einer Stunde zeigt sich ein deutlicher Speichelfluss, es wird mithin das Gift durch die Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle ausgeschieden, was eine abnorm starke Sekretion der Speicheldrüsen veranlasst. Ein Teil dieses Speichels wird aufgefangen, mit Alkohol versetzt und eingedunstet; die Untersuchungen nach Dragendorff, Ferdinand Meyer und mit Phosphorwolframsäure ergeben keine Reaktionen, folglich ist im Speichel kein Alkaloid enthalten.

In dem Harn, der wie normaler Katzenharn aussieht, ist spektroskopisch Blutfarbstoff nicht nachzuweisen; die Untersuchung auf Eiweiss ergiebt ein positives Resultat, u. z. nach Esbach und Spiegler stark positiv, die Kochprobe positiv; ferner ergiebt der von der Kochprobe filtrierte Harn mit Esbach ein negatives Resultat; mithin ist die erste Esbachprobe positiv geworden durch das im Harn enthaltene Eiweiss. Im übrigen ist die Katze völlig gesund. Sie erhält vier Tage nach der subcutanen Injektion 8 c.c. = 0,4 gr. salzsaures Methylphenmorpolin in die Vena jugularis injiciert. Am nächsten Tage scheint sie vollkommen gesund und hat gar keine, namentlich keine Excitationserscheinungen, gezeigt. Der Harn ist hellgelb, trübe, schwach alkalisch reagierend und enthält kein Eiweiss. In der übernächsten Nacht ist die Katze gestorben. Die Sektion ergiebt folgendes :

Der Pylorusteil des *Magens* und der erste Teil des *Dünndarms* sind mit Galle imbibiert, ein Zeichen, dass in letzter Zeit abnorm viel Galle gebildet ist; die Galle selbst aus der Gallenblase ist frei von Blutfarbstoff. In der *Harnblase* finden sich einige Kubikcentimeter eines hellgelben, trüben Harnes. In einer der retroperitonealen *Lymphdrüsen*

findet sich ein alter, jetzt verkalkter Herd. Die *Milz* ist recht gross, doch macht sie nicht gerade den Eindruck einer akuten Schwellung. Die *Nieren* sind ebenfalls recht gross, in der Rinde ist die für alte Katzen physiologische starke Verfettung bemerkbar, die Pulpa ist infolge der durch die Verfettung bedingten Stauung etwas blutreicher als normal. In der *Leber* ist makroskopisch nichts Abnormes zu finden. In der *Herzmuskulatur* fallen dunkle, in den Papillarmuskeln sitzende Stellen auf, welche wohl auf Blutungen beruhen können; auf dem Durchschnitt sehen dieselben braun aus. Die *Lungen* sind normal. Die Untersuchung der ganzen Harnmenge, welche die Katze während der ganzen Vergiftungszeit gelassen hat, ergiebt folgendes Resultat :

a) Der Harn nach der subcutanen Injektion ist, wie schon erwähnt, eiweisshaltig.

Die ganze Menge wird mit Bleiacetat versetzt, um die Unreinigkeiten zu entfernen, und filtriert. Dann machte ich die Flüssigkeit alkalisch durch einen Tropfen Ammoniak und setzte Isobutylalkohol zu. Nachdem sich dieser nach dem Umschütteln wieder oben abgesetzt hat, die untere Flüssigkeit abgelassen und der Isobutylalkohol noch mit Wasser gewaschen worden ist, wird er durch ein trockenes Filter filtriert und dann eingedunstet. Die so gewonnene Substanz wird in Wasser gelöst und auf Alkaloide untersucht : 1) Phosphorwolframsäure und Salzsäure ergeben einen voluminösen Niederschlag, 2) Phosphormolybdänsäure ebenfalls, 3) Eisenchlorid bewirkt eine tiefbraunrote Färbung, 4) die braune Lösung von rotem Blutlaugensalz und Eisenchlorid wird zu einem blauen Niederschlag in dunkelgrüner Lösung reduziert, 5) Goldchlorid bewirkt tief braunrote Färbung, 6) das MILLON'sche Reagenz — salpetersaures Quecksilberoxyd und Natriumnitrit — bewirkt beim Erwärmen eine tief rotbraune Färbung. Die Anwesenheit eines dem Morphin ähnlichen Körpers war damit dargethan und zwar war offenbar unsere Substanz unverändert übergegangen.

b) Der Harn vom nächsten Tage wird mit Phosphorwolframsäure ausgefällt und filtriert. Der Niederschlag auf dem Filter wird mit Barythydrat zersetzt, mit Alkohol in Wasser gelöst. Diese Lösung ergiebt ein positives Resultat mit Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure und mit dem Reagenz von BROUARDEL und BOUTMY.

c) Der Harn nach der intravenösen Injektion ist, wie schon erwähnt, frei von Eiweiss. Ein Teil wird mit Alkohol gereinigt und durch Eindunsten wieder vom Alkohol befreit. Die übrige Menge des Harns wird mit Bleizucker gereinigt. Mit diesen beiden gereinigten Harnmengen ergeben positives Resultat : 1) Phosphorwolframsäure, 2) Phosphormolybdänsäure, 3) Eisenchlorid, 4) Goldchlorid, 5) Rotes Blutlaugensalz und Eisenchlorid.

d) Der bei der Sektion in der Harnblase vorgefundene Harn ergiebt ein positives Resultat mit Goldchlorid und mit rotem Blutlaugensalz und Eisenchlorid. Alle diese Reaktionen weisen nach, dass sich ein Alkaloid, offenbar unser Gift, im Harn findet; es geht daraus hervor, dass während der ganzen Zeit der Anwesenheit unseres Giftes im Organismus der Katze ein nicht unbeträchtlicher Teil desselben durch den Harn ausgeschieden ist. Bekanntlich geht vom Morphin nur ein verschwindender Bruchteil durch den Harn fort.

Mikroskopischer Befund : *Leber* : In den grossen Gallengängen findet sich auf den Schnitten nicht normale Galle, sondern grosse Gallengangscylinder, welche überaus reichliche, morphotische Gebilde einschliessen, die entweder Kerne zu Grunde gegangener Zellen oder Kerne des Gallengangsepithels sein können oder vielleicht auch durch Umwandlung von Blutkörperchen zu erklären sind. An einigen Stellen haben

diese Kerne sich mit Farbstoffen gefärbt, können also keine roten, höchstens weisse Blutkörperchen sein. Die Leberzellen sind im Grossen und Ganzen erhalten, jedoch finden sich Inseln im Gewebe, wo sie in Auflösung begriffen sind. An manchen Stellen haben ins Lebergewebe Blutaustritte stattgefunden u. z. gerade an Stellen, wo das Gewebe in Degeneration begriffen ist. Die *Milz* ist normal, nur blutreicher.

Niere : Man sieht in einzelnen Kanälen nach der Papille zu Cylinder, in welche Kerne mit verbacken sind; in anderen Kanälen solche, die nur aus homogenen Massen bestehen. In vielen Harnkanälen sieht man die Epithelien im Zustande starker Degeneration, die auch die Kerne mit befallen hat und dieselben in Chromatinbröckelchen zerfallen lässt. Auch Blutaustritte in die Lumina sind wahrnehmbar. Weiter ist in der Niere die für eine Katzenniere bis zum gewissen Grade physiologische Fettinfiltration der Rinde wahrnehmbar. Man sieht auch in der Rinde in vielen Harnkanälen einen abnormalen Inhalt, namentlich auch viele « Tröpfchen » (BOSTROEM'sche Tropfen), sie haben etwa die Grösse von Blutkörperchen, sind rundlich und befinden sich immer in grosser Zahl bei einander, sie können auch zu Cylindern verkleben. Die Kapseln der Glomeruli sind zum grössten Teil frei, in einzelnen derselben findet sich jedoch ebenfalls Anhäufung pathologischer Massen u. z. ebenfalls in Tröpfchenform. Die HENLE'schen Schleifen sind ebenfalls z. T. ausgefüllt mit Exsudat. In manchen Sammelröhren sind auch reichliche Blutmassen unter Verlust der Struktur der Blutkörperchen mit in Cylinderbildung begiffen.

Die *Darmschleimhaut* ist normal.

Ergebnis. — Leber und Nieren sind schwer verändert u. z. offenbar im Zusammenhang mit primärer Alteration der Blutkörperchen und der Gefässwandungen durch ein Blutgift. Für Gefässalteration spricht das Auftreten von Blutaustritten in die Harnkanäle und in die Lebersubstanz. Für schwere Störung der Leberthätigkeit spricht ausserdem das Auftreten der kernhaltigen Gallengangscylinder und die inselförmigen Nekrosen im Lebergewebe. Für das Auftreten schwerer Nierenalteration führe ich als Beweis an ausser den schon genannten Blutaustritten 1. das Auftreten von sogenannten « BOSTROEM'schen Tröpfchen » in den Glomeruluskapseln und in den gewundenen Kanälen; 2. die Bildung von Cylindern bis hinunter in die Sammelröhren enthaltend *a*) Tröpfchen, *b*) hyaline Massen, vielleicht Fibrin, *c*) epitheliale Kerne, *d*) völlig umgewandelten Blutfarbstoff, der keine Blutkörperchen mehr erkennen lässt; 3. die Degenerationen der Nierenepithelien und deren Kerne in den gewundenen Kanälen. Im Darm ist auffallender Gallenreichtum zu notieren.

Versuch IX.

Eine *Katze* von 3 3/4 kgr. Gewicht erhält 1,2 gr. frisch dargestelltes salzsaures Methylphenmorpholin auf einmal subcutan, erkrankt sofort typisch und stirbt nach vier Tagen unter schwerster Hämoglobinurie.

Die *Sektion* ergiebt folgendes : In der *Blase* blutig gefärbter, aber keine intakten Blutkörperchen enthaltender Harn mit schwarzem Bodensatz. Der vorher gelassene

Harn ebenfalls schwarzbraun. Beide Portionen ergeben neben Methämoglobinspektrum aber auch Oxyhämoglobinspektrum. In der Niere finden sich sehr zahlreiche Methämoglobincylinder. Andere Organe werden nicht untersucht.

Ergebnis. — Unser Gift macht schwere Methämoglobinurie.

4. Einige Reaktionen von salzsaurem Methylphenmorpholin und morphoxyessigsaurem Natron.

NAME DES REAGENS	Salzsaures Methylphenmorpholin	Morphoxyessigsaures Natron
1. Phosphorwolframsäure und Salzsäure	Voluminöser Niederschlag	Voluminöser weisser Niederschlag
2. Phosphormolybdänsäure und Salzsäure	Voluminöser Niederschlag	Voluminöser weisser Niederschlag
3. Silicowolframsäure	Dicker, weissflockiger Niederschlag	Geringer, weisser, flockiger Niederschlag.
4. Dragendorff's Reagens (Kaliumwismutjodid)	Reichlicher Niederschlag	Voluminöser orangefarbener Niederschlag
5. Ferd. Meyer's Reagens (Kaliumquecksilberjodid)	Geringe Trübung	Weisser Niederschlag
6. Millon'sches Reagens (Salpetersaures Quecksilberoxyd u. Kaliumnitrit)	Beim Erwärmen : Tief rotbraune Farbe	Beim Erwärmen : Hellgelbe Farbe
7. Esbach's Reagens	Dicker Niederschlag	Dicker, gelber Niederschlag. Nach 24 Std. prachtvolle nadelförm. Krystalle
8. Eisenchlorid	Tief braunrote Farbe, dann blaugrüne Farbe und fluorescierend	Tief braunrote Farbe
9. Rotes Blutlaugensalz	Dunkelbraune Farbe mit einem Stich in's Grüne	—
10. Rotes Blutlaugensalz und Eisenchlorid	Blauer Niederschlag in dunkelgrüner Lösung	Schwarzgrün. Niederschlag in grüner Lösung
11. Goldchlorid	Tief braunrote Farbe	Flockiger, gelbbraun. Niederschlag, der bald schwarz wird
12. Formaldehyd	Weisslicher Niederschlag	—
13. Jodjodkalium	Voluminöser Niederschlag	Voluminöser, tief braunroter Niederschlag
14. Jodkaliumwismutjodid	?	Voluminöser, orangefarbener Niederschlag
15. Kaliumkadmiumjodid	Dicker Niederschlag	Voluminöser, gelblicher Niederschlag, später weiss
16. Kaliumpermanganat	Grünlich-gelber Niederschlag	Tief braunroter, dann schwarzer Niederschlag, in hellgelber Lösung

NAME DES REAGENS	Salzsaures Methylphenmorpholin	Morphoxyessigsaures Natron
17. Ammoniak	Rötlicher Niederschlag	—
18. Wasserstoffsuperoxyd und Ammoniak	Gelblich-braune Farbe	—
19. Wasserstoffsuperoxyd und Schwefelsäure	Dunkelgrüne, braune, braunrote, dann schwarzrote Verfärbung, sehr intensiv; Alkali wirkt entfärbend.	—
20. Platinchlorid	Schwarze, dann rotbraune Verfärbung, nach starkem Verdünnen schwarzer Niederschlag in rotbrauner Lösung.	Dicker gelber Niederschlag
21. Silbernitrat	Weisse Fällung, aber keine Reduktion	—
22. Kupfersulfat	—	—
23. Kaliumbichromat	Schwarzer Niederschlag, beim Kochen etwas grünlich	—
24. Gerbsäure	—	Weisslicher, sich zusammenballender Niederschlag
25. Chromsäure	Sehr voluminöser tiefrotbrauner Niederschlag, dann schwarz	Braunrote Farbe, beim Kochen sehr dunkel werdend
26. Bromwasser	Tiefrote, dann blaue Farbe, sehr empfindlich	Voluminöser gelber Niederschlag, bei Verdünnung hellgelb, nach 24 Std. rötlich
27. Marquis'sches Reagens (Formalinschwefelsäure)	Intensiv rote Farbe, die sich viele Stunden hält. Spektroskopisch ist das Orange verdunkelt, das Gelb und Grün völlig ausgelöscht.	Violette Farbe. Spektroskopisch ist das Gelb und die erste Hälfte des Grün ausgelöscht.

Zusammenfassung der Ergebnisse. — Das salzsaure Methylphenmorpholin besitzt keine der dem Morphium zukommenden narkotischen Wirkungen. Auf die *Katze* wirkt es daher auch *nicht excitierend* und macht bei ihr *keine Pupillenerweiterung.* Bei grossen Dosen tötet es unter *schwerer Zersetzung des Blutes,* u. z. handelt es sich um *Hämolyse* der roten Blutkörperchen und um *Methämoglobinbildung.* Sekundär schliessen sich daran *Degenerationen* und andere Erscheinungen. Wie beim Morphium ist auch hier eine *Gewöhnung an das Gift wahrnehmbar.* Darin spricht sich allerdings eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Morphin aus. Im Gegensatz zu dem Morphin wird die *Hauptmenge des Giftes durch den Harn* aus dem Organismus ausgeschieden.

V. — Ueber Amidophenanthren.

Es ist ganz sicher erwiesen, dass im Morphinmolekül ein Phenanthrenkern steckt. Es muss daher von theoretischem Interesse sein, die Wirkung stickstoffhaltiger Phenanthrenderivate zu studieren. Im Handel giebt es diese nicht. Ich verdanke zwei derselben Herrn Docenten J. SCHMIDT (1) in Stuttgart, welcher dieselben kürzlich dargestellt und beschrieben hat. Ich will hier nur ganz kurz die Ergebnisse mitteilen.

Vom *9-Amidophenanthren* stand mir nur ein Gramm des salzsauren Salzes zur Verfügung. Es wurde in zwei Dosen von je 0,5 gr. einem Mittelhunde von 7 kgr. binnen 28 Stunden, in Fleisch eingewickelt, verabfolgt. Der Hund zeigte danach nicht die leisesten Beschwerden. Auch im Harn traten keine Veränderungen auf. Ich muss daher die genannten Mengen des 9-Amidophenanthrens als für Hunde ungiftig und überhaupt für unwirksam erklären. Vielleicht erklärt sich dies z. T. mit daraus, dass das Präparat in Wasser fast unlöslich ist. Aus diesem Grunde war mir auch die Möglichkeit benommen, Versuche mit Subkutaninjektion vorzunehmen.

Das *3-Amidophenanthren* stand mir ebenfalls als salzsaures Salz zur Verfügung, welches wenigstens in warmem Wasser sich genügend löst, um mit der Lösung Versuche zu machen. Die alkoholischen Lösungen der Base zeigen prachtvolle violette Fluorescenz. Uebergiesst man die Base mit kalter konzentrierter Schwefelsäure, so erhält man nach Schmidt eine grüne Lösung, die beim Erwärmen zunächst gelb, schliesslich dunkel wird. Ich fand, dass diese Reaktion besonders schön durch das Marquis'sche Reagens hervorgerufen wird. Der Schmelzpunkt dieser Base liegt auffallender Weise bei 87,5°, während die vorhin genannte isomere erst bei 136° schmilzt.

Frösche vertragen Dosen von 5 mgr. subcutan ohne jede Störung. Im Harn liess sich eine Substanz nachweisen, welche Alkaloidreaktionen gab. Eine *Katze* erhielt 20 mgr. subcutan. Es erfolgte weder Narkose noch die für Morphin charakteristischen Erscheinungen (Excitation, Mydriasis). Bei Verdoppelung der Dose starb sie über Nacht, nachdem sie mehrfach erbrochen hatte. Sonstige typische Erscheinungen waren auch diesmal nicht vorhanden. Die Sektion ergab starke Reizung der Magenschleimhaut.

Ein *Hund* von 7 kgr. erhielt 170 mgr. innerlich in Fleisch. Er bleibt zunächst 1 1/2 Stunden normal, dann erfolgte mehrmaliges Erbrechen

(1) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., Jg. 1901, p. 1641 u. 3531.

sowie Uebelkeit und Gewinsel, 1 1/2 Tage lang andauernd. Von Narkose war nichts wahrnehmbar. Der Harn gab keine deutlichen Alkaloidreaktionen.

Auf Grund dieser Versuche *ist man nicht berechtigt, dem 3- und 9-Amidophenanthren irgend welche dem Morphin zukommenden Wirkungen zuzuschreiben.*

Als meine Arbeit schon längst von der Fakultät genehmigt und im Druck war, erschien die interessante Arbeit von VAHLEN(1) über die Beziehungen der chemischen Konstitution des Morphins zu der Wirkung desselben. Es war mir leider nicht mehr möglich auf diese Arbeit näher einzugehen. Ich muss sie aber doch hier erwähnen, das die von VAHLEN als *Morphigenin* bezeichnete Substanz *9-Amino-10-oxyphenanthren* sein und morphinähnliche Wirkungen haben soll, was freilich von R. PSCHORR(2) entschieden in Abrede gestellt wird.

Zum Schluss sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. KOBERT, auch an dieser Stelle für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit und für die liebenswürdige Unterstützung, die mir bei der Abfassung der Arbeit zu teil geworden ist, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

ANHANG.

VI. — Ueber das Mercksche Morphiumglykosid

von Dr KIMURA.

Die Firma E. MERCK übersandte Herrn Prof. KOBERT 2 Präparate, welche ein aus Morphin künstlich hergestelltes Glykosid enthalten. Das eine Präparat enthält das basische Glykosid im freien Zustande, das andere als salzsaures Salz. Das letztere trägt den Namen Morphinum glycosidicum hydrochloricum. Dieses ist ein schwach sauer schmeckendes, nicht bitteres weisses Pulver. Es löst sich sehr leicht im Wasser (2 gr. Morph. glycosid. hydrochl. in 4 c.c. Wasser leicht löslich), aber es löst sich kaum in Aether, in Alkohol und in Chloroform.

Es verändert sich an der Luft etwas und wird dabei zu einer schwach gelblichen klebrigen amorphen Masse. Diese Masse ist im Wasser leicht löslich. Diese Lösung schmeckt bitter und giebt dann mit FEHLING-scher Lösung schon ohne zerkochen schöne Reduction, während das frische Präparat diese Reaktion nicht giebt (vgl. unten).

(1) Arch. für exp. Path. u. Pharm. Bd. 47, 1902.

(2) Chem. Berichte, **35**, 1902, p. 2729.

Morph. glycosid. hydrochl. zeigt sowohl mit FRÖHDE'schem Reagens als mit MARQUIS' Reagens schöne blaue Färbung; aber diese beiden Reactionen erscheinen immer etwas später als beim Morphin. Die durch MARQUIS' Reagens blau gefärbte Flüssigkeit zeigt bei spektroscopischer Untersuchung ein breites Absorptionsband, welches vom Grün bis zum Orange sich verbreitet.

Morph. glycosid. hydrochl. giebt mit Eisenchlorid keine Färbung, während Morphium hydrochloricum dabei schöne blaue Färbung zeigt. Es reducirt, solange es frisch ist, die FEHLING'sche Lösung an sich nicht, sondern erst nach dem Zerkochen mittelst verd. Schwefelsäure. So zerkochtes Morph. glycosid. hydrochl. giebt mit Phenylhydrazin und essigsaurem Natron schöne Phenylglukosazonkrystalle, womit bewiesen ist, dass wirklich ein Zucker abgespalten ist.

Einige Reaktionen von Morph. glycosid. hydrochl.

NAME DES REAGENS	REAKTION
NH_3	Nichts
NaHO	Nichts
$AgNO_3$	Milchiger Nd. Beim Kochen desselben keine Veränderung; aber beim Kochen mit Zusatz von NH_3 Reduction.
Goldchlorid	Beim Kochen Reduction.
Essigsaures Quecksilberoxyd	keine Veränderung.
Phosphormolybdänsäure ohne HCl	weisser reichlicher Nd.
» mit HCl	schwach grüne Verfärbung.
Phosphorwolframsäure mit HCl	weisser reichlicher Nd.
» ohne HCl	Nichts.
Silicowolframsäure	schwach grünlicher Nd.
Kalium-Quecksilberjodid	reichlicher weisser Nd.
Pikrinsäure	gar nichts.
Jodjodkalium	reichlicher bräunlicher Nd.
Kaliumbichromatum	gar nichts.
Kalium monochromatum	gar nichts.
Bromwasser	gelber Nd. mit Häutchenbildung.
Kaliumwismutjodid	reichlicher gelber Nd.
Kalium permangan.	feiner Nd. und Entfärbung.
Kaliumferricyanatum + Eisenchlorid	schön blau.

Versuch I.

Je eine Spritze entsprechend 1 c.c. einer 1 %igen Lösung von Morph. glycosid. hydrochl. wurde 2 kleinen *Fröschen* eingespritzt, ohne dass sich eine Wirkung des Giftes zeigte. Der Harn beider Frösche zeigte ebenfalls nichts Abnormes.

Versuch II.

Ein grosser *Frosch* erhielt 1 c.c. = 0,05 gr. Morph. glycosid. hydrochl. Nach anderthalb Stunden wurde der Harn ausgepresst. Er zeigte mit FEHLING'scher Lösung erst beim Zerkochen mittelst verd. Schwefelsäure schöne Reduction, aber beim einfachen Kochen gar nicht. Ich bemerkte bei diesem Frosche geringe Reflexsteigerung; sonst blieb er ganz gesund.

Versuch III.

Ein *Frosch* von 23 gr. erhielt 2 c.c. = 0,1 gr. Morph. glycosid. hydrochl. Nach 10 Minuten traten Zuckungen ein. Nach 45 Minuten kamen die Zuckungen mit grossem Intervall; in der Zwischenzeit war der Frosch ganz schlaff, aber bei Berührung und bei Erschütterung traten die Zuckungen wieder ein. Nach 1 1/2 Stunde war die Herzaction nicht mehr sichtbar; auch war das freigelegte Herz nicht mehr erregbar.

Sektionsbefund negativ.

Versuch IV.

Einem *Frosche* von 28 gr. wurde 0,1 gr. Morph. glycosid. hydrochl. eingespritzt. Nach 1 h. 10' fand ich ihn ganz schlaff; aber beim Stossen traten Zuckungen ein. Nach 4 Stunden klopfte das Herz noch ganz regelmässig, aber das Tier war völlig gelähmt und man bemerkte gar keine Zuckungen mehr, auch nicht bei Erschütterungen. Nach 15 h. stand das Herz zwar still, aber es war mechanisch noch erregbar und bei electrischer Reizung des Rückenmarks zuckten die Beine des Frosches noch deutlich.

Sektionsbefund negativ.

Versuch V.

Ein grosser *Frosch* erhielt 2 c.c. = 0,08 gr. Morph. glycosid., welches mit einem Tropfen verd. Salzsäure in Wasser gelöst wurde. Er wird bald ganz bewegungslos. Weder sofort noch später bemerkte ich Krampfanfälle, obgleich er geringe Reflexerregbarkeit bewahrt hat. Am nächsten Tage langsam Erholung, so dass er die Glieder schleppen, aber noch nicht hüpfen konnte. Der Harn dieses Frosches zeigte mit Eisenchlorid keine Reaction und mit FEHLING'scher Lösung erst beim Zerkochen schöne Reduction. Das alkoholische Extract der Intestina dieses Frosches zeigte mit FRÖHDE'schem Reagens schöne blaue Färbung.

Versuch VI.

Ein kleiner *Frosch* erhielt 2 c.c. (= 0,08 gr.) derselben Lösung wie im Versuch V. Er bekam keinen Krampfanfall; er wurde allmählich bewegungsloser und endlich ganz schlaff. Reflexsteigerung war nicht bemerkbar. Am nächsten Tage blieb er ebenso ganz schlaff; aber die Herzaction und Athmung waren noch vollständig normal. Erst am dritten Tage Spuren von Erholung. Trotzdem starb er jedoch.

Versuch VII.

Einem grossen *Frosche* wurde 1/3 Spritze der 4 procentigen Lösung des Morph. glycosid. direct ins Gehirn eingespritzt. Er bekam gleich einen heftigen allgemeinen Krampfanfall, welchem eine tetanische Contraction folgte. Der Frosch geriet von selbst in Rückenlage und blieb lang ausgestreckt liegen in tetanischem Zustande. Dies

dauerte 7 Stunden an. Dann liessen die spontanen Erregungen nach, aber auf Reize entstand stets wieder eine neue tetanische Contraction. Herzaction und Athmung war normal. Am nachsten Tage hatte er wieder normale Haltung und konnte die Extremitäten schleppen, aber nicht hüpfen. Später völlige Erholung.

Versuch VIII.

Eine mittelgrosse *Katze* erhielt 2 c.c. = 0.02 gr. Morph. glycosid. hydrochl. subcutan. Keine Vergiftungserscheinung war warnehmbar.

Versuch IX.

Ein mittelgrosses *Kaninchen* erhielt 2 c.c. = 0.02 gr. desselben Präparates. Nach 30 Minuten wurde es etwas trage; sonst trat keine besondere Erscheinung auf.

Versuch X.

Ein kleiner *Hund* von 2500 gr. erhielt um 11 h. 15' Vormittags in Form einer conc. Lösung 2 gr. Morph. glycosid. hydrochl. subcutan. Er wurde bald nach der Einspritzung sehr ruhig. Nach 3 Minuten erbrach er einmal. Um 11 h. 35' konnte er nicht mehr seinen Körper aufrecht halten; er liegt mit breit gespreizten Beinen auf dem Bauche. Auf Stösse reagiert er gar nicht; Schmerzempfindlichkeit war ganz verschwunden, die Motilität aber nicht ganz.

Um 12 h. machte er zeitweise Würgbewegungen. Sonst besteht Schlafsucht.

Um 12 h. 30' erbrach er oftmals mit heftigen Würgbewegungen. Schon vor denselben wird er immer sehr unruhig.

Um 1 h. lief er mit gespreitzen Beinen herum; Körpertemperatur war dabei 37,5°.

Um 1 h. 30' trat ein sehr heftiger Krampfanfall ein von enorm langer Dauer.

Um 2 h. 15' Nachmittags starb er, erschöpft durch die Krämpfe.

Sektionsbefund: Keine anatomische Veränderung, keine Blutung an verschiedenen Körperorganen gefunden, nur leichte Hyperämie der Dickdarmschleimhaut. Im Alkoholauszug von Leber, Niere, Schleimhaut des Darmtractus, Blut und Mageninhalt konnte ich mit frisch bereitetem MARQUIS'schen Reagens und mit FRÖHDE'schem Reagens Morphinreactionen erhalten.

Diese Versuche, welche natürlich nur als vorläufige Orientierungsversuche dienen sollen, scheinen mir bereits genügend, um folgende Behauptungen aufzustellen.

1) Das Morphiumglycosid ist, namentlich in Form der Lösung seiner Salze leicht zersetzlich. Aus diesem Grunde würde es sich zum praktischen Gebrauche des Arztes weniger eignen als salzsaures Morphin.

2) Die krampfmachende Komponente der Morphinwirkung ist beim Glycosid so stark ausgesprochen, dass Hunde unter heftigster Reizung der motorischen Rückenmarksganglien sterben. Bei anderen Tieren sind die Reizerscheinungen weniger ausgesprochen. Die beim Frosch nach intracerebraler Injektion auftretenden Reizerscheinungen sind belanglos, denn sie treten bekanntlich gerade ebenso auch nach einigen ungiftigen Stoffen auf, wie z. B. nach Ferrocyankalium.

3) Während 0,02 gr. Morphin. hydrochl. bei der Katze starke Gehirnreizung machen, ist diese Wirkung bei derselben Dose des Glykosides auch nicht einmal andeutungsweise vorhanden.

4) Im Organismus scheint das Glykosid gespalten zu werden.

Unter allen Umständen ist das Studium dieses Glykosides pharmakologisch von Interesse; dass es je therapeutische Anwendung finden wird, ist aber unwahrscheinlich.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.
Dir. Prof. Dr Kionka.

Beiträge zur Wirkung des Scopolaminum hydrobromicum.

von

Dr med. MARTIN KOCHMANN,
Assistent am Institut.

Seit den Untersuchungen A. Ladenburg's (1) und E. Schmidt's (2) ist einiges Licht in die Frage gekommen, welche Alkaloide (und von welcher Beschaffenheit) in den Pflanzen der Belladonnagruppe enthalten sind. Nur über zwei derselben, das Hyoscin und das Scopolamin, sind anscheinend die Akten noch nicht geschlossen. Ladenburg hält beide Alkaloide für identisch, Schmidt dagegen nimmt für das Hyoscin die empirische Formel $C_{17}H_{23}NO_3$, für das Scopolamin die Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ an. Der Schmidt'schen Ansicht scheinen sich jetzt die meisten Autoren zuzuwenden. Sehr einleuchtend ist die Meinung Ernst's (3), welcher auf Grund der chemischen Eigenschaften und der Darstellung, sowie des physiologischen Verhaltens des Scopolamins dieses für ein ganz reines Hyoscin, das Hyoscin des Handels demnach für ein verunreinigtes Scopolamin hält. Nach den Analysen Merck's sind beide Alkaloide miteinander identisch.

Das Scopolamin kommt bekanntlich in der Wurzel der Scopolia japonica, ferner in den Samen von Hyoscyamus niger, in den Blättern von Duboisia myoporoides und schliesslich, aber in sehr geringer Quantität in den Samen von Datura Stramonium und der Wurzel von Atropa Belladonna vor. Durch dieselben Agentien, durch welche Atropin in Tropasäure

und Tropin gespalten wird, nämlich durch verdünnte Salzsäure oder Barytwasser, lässt sich Scopolamin in das basische Scopolin und Tropasäure zerlegen.

Die Litteratur über die Wirkungsweise des Hyoscins bezw. des Scopolamins ist in eine ganz beträchtliche, die meisten Mitteilungen stammen von Psychiatern und Augenärzten, von denen das Alkaloid häufig angewandt wird. Experimentelle Arbeiten sind jedoch nur in verhältnismässig geringer Zahl erschienen. Es sind dies die Arbeiten von WOOD (4), PAWLOFF (5), CLAUSSEN (6) und der Schüler KOBERTS (7), SOHRT (8), WALTER (9), ERNST (3), RAMM, welche unter Leitung KOBERTS mit modernen Methoden am besten die physiologischen und toxischen Eigenschaften des Scopolamins bezw. Hyoscins studirt haben. Dann ist vor allem noch eine grosse experimentelle Studie von DE STELLA (16) zu erwähnen. Mit reinem Scopolamin haben nur ERNST, RAMM und DE STELLA experimentell gearbeitet. Nach dem ersten sind die Wirkungen beider Alkaloide zwar nicht volkommen mit einander identisch, aber hauptsächlich in Bezug auf Herz und Respiration einander gleich. Deshalb muss ich auch die Resultate der genannten Arbeiten, welche sich auf das Hyoscin beziehen, erwähnen, weil sie zum Verständnis notwendig sind. Im folgenden sind sie kurz scizzirt :

WOOD (4) glaubte nach seinen Versuchen annehmen zu müssen, dass Hyoscin den Herzvagus intact lasse, aber in geringem Maasse das Herz angreife; CLAUSSEN (6) fand dagegen beim Hunde eine Pulsverlangsamung, woraus er auf Reizung des Herzvagus schliesst. SOHRT (8) fand nun, dass Hyoscin den Hemmungseinfluss des Vagus beseitige und dies gleichmässig beim Kaltblüter und Menschen. Auch das Scopolamin hat nach ERNST und DE STELLA eine lähmende Wirkung auf den Hemmungsapparat des Herzens; denn das Herz von Fröschen, welches durch Muscarin in einen diastolischen Reizungsstillstand versetzt worden ist, fängt nach Scopolaminapplication wieder zu schlagen an. Da nun Muscarin den Hemmungsmechanismus des Herzens reizt, so ist die logische Folge, dass Scopolamin bezw. Hyoscin denselben lähmt. Die Herzkraft und das Schlagvolumen des Herzens wird durch Scopolamin nicht erhöht, wie aus Durchströmungsversuchen ERNST's am Froschherzen mit Sicherheit hervorgeht.

Wie oben gesagt, konstatirte CLAUSSEN auf Hyoscin eine *Pulsverlangsammung*, SOHRT dagegen fand bei Hunden und Katzen immer eine erhöhte Pulsfrequenz (beim Kaninchen war dies wegen des geringen Vagustonus, den diese Tiere besitzen, nicht zu bemerken) eine Thatsache, welche sehr

gut mit seinen Versuchen am Froschherzen harmonirt. Beim gesunden Menschen liess sich eine Wirkung des Hyoscins auf den Puls nicht beobachten. Scopolamin macht nach Ernst ebenfalls eine Erhöhung der Pulsfrequenz, beim Warmblüter ist im Anfang manchmal eine Pulsverlangsamung (Vagusreizung) zu bemerken. Beim Menschen tritt diese Verlangsamung sehr oft stark hervor. de Stella beobachtete beim Hunde auf kleine Dosen Erhöhung der Pulsfrequenz, auf grössere eine geringfügige Verlangsamung.

Der Blutdruck wird durch Hyoscin nicht wesentlich beeinflusst (Sohrt) Scopolamin bewirkt dagegen im Anfang eine Steigerung des Blutdrucks, welcher aber bald wieder auf die Norm, bisweilen ein geringes unter die Norm sinkt (Ernst). Auch nach de Stella steigt auf Scopolamin anfangs der Blutdruck, um dann weit unter die Norm zu sinken. Beim Menschen soll der Blutdruck steigen. Da nun die Herzkraft nach Scopolaminapplication nicht erhölt wird, andrerseits sich die peripheren Gefässe (isolirter Organe) erweitern, so dürfte die Erklärung Ernst ohne Zweifel richtig sein :

« Das Steigen des Blutdrucks muss wohl durch eine Reizung des resp. der vasomotorischen Centra erklärt werden, da eine Erhöhung des Blutdrucks in Folge von Reizung des peripheren, vasomotorischen Apparats nach den bei den Durchströmungsversuchen gewonnenen Daten nicht angenommen werden kann. » Er sagt dann weiter : « Da die Gefässe erweitert werden, so muss die Reizung der vasomotorischen Centra eine sehr starke sein, denn sonst würde sie gar nicht zu stande kommen. »

de Stella erklärt dieselben Erscheinungen auf andere Weise. Doch glaube ich auf Grund meiner Versuche, dass dieselbe nicht so wahrscheinlich ist wie die von Ernst.

Wood hatte bei seinen Versuchen mit Hyoscin anfangs ein Sinken, nachher ein Steigen und schliesslich ein Absinken des Blutdrucks beruhend auf einer Lähmung der Vasomotoren konstatirt. Jedenfalls geht aus dem Citirten hervor, dass darüber keine Klarheit herrscht.

In Bezug auf die *Respiration* glaubt Sohrt bewiesen zu haben, dass Hyoscin die Athmung nicht beeinflusse, nur bei einer Katze hat er ein « Absinken der Athemfrequenz », welches er aber nicht als eine Wirkung des Hyoscins anspricht, gesehen, und zweimal bei Hunden Dyspnoe. Durch Scopolamin soll nach Ernst die Athmung nicht beeinflusst werden.

Was die Wirkung des Hyoscins bezw. des Scopolamins auf die *Speichel-, Schweiss- und Schleimsecretion* angeht, so geben alle Autoren an, dass sie eine lähmende sei, indem die Secretionsnerven paretisch würden.

Die Schweissecretion soll durch Hyoscin sogar stärker vermindert werden als durch Atropin.

Die Wirkungen des Hyoscins *auf das Auge* hat WALTER (9), ebenfalls ein Schüler KOBERTS, ausführlich studirt. Die Ergebnisse seiner sorgfältigen experimentellen Studien sind etwa folgende. « Hyoscin erweitert die Pupille und lähmt die Accomodation. Die Wirkungen des Hyoscins tretten viel schneller ein, als die des Atropins, die Mydriasis ist aber bei ersterem von etwas kürzerer Dauer, die Dauer der Accomodationslähmung aber annähernd gleich. Der intraoculäre Druck wird durch Hyoscin nicht beeinflusst, (selbst nicht bei chronischem Glaucom). » Die Wirkungen des Scopolamins sind nach ERNST ähnlich denen bei Hyoscin. Mydriasis und Accomodationslähmung sind ebenfalls vorhanden. Scopolamin macht schon in viermal kleinerer Dosis als Atropin, Pupillenerweiterung, bei gleichen Dosen tritt dieselbe schneller ein, erreicht früher ihren Höhepunkt als bei Atropin und hält auch länger an. Dagegen sah BELLJARMINOW (10) in seinen Versuchen eine kürzere Dauer der Mydriasis. Die Lähmung der Accomodation soll nur verhältnismässig kurze Zeit andauern. Die Gefässe des Bulbus sollen verengert werden, der intraoculäre Druck ist trotz Irisreffung nicht erhöht, was man sich aus der central bedingten Gefässverengerung erklären kann.

Auf den Darm wirkt Hyoscin und Scopolamin wie Atropin, d. h. es wirkt einerseits lähmend auf die motorischen Endapparate des Vagus und beseitigt andrerseits die Splanchnicushemmungen. Auf diese Weise konnte SOHRT die stürmische Peristaltik, welche durch Muscarin hervorgerufen wird, durch Hyoscin in geordnete Bahnen leiten.

Von den Wirkungen des Hyoscins *auf das Nervensystem* wäre zunächst zu erwähnen, dass WOOD eine die Reflexerregbarkeit lähmende Wirkung annimmt. SOHRT und KOBERT konnten dies nicht bestätigen, sondern sahen in ihren Versuchen überhaupt keine Wirkung auf das Rückenmark. Die Erregbarkeit der Grosshirnrinde für faradische Reizung, welche durch Atropin erhöht wird, ist bei Darreichung von Hyoscin bei Hunden gegen die Norm nicht verändert (SOHRT). Scopolamin dagegen setzt nach RAMM (*) und DE STELLA die electrische Erregbarkeit der Grosshirnrinde ausserordentlich stark herab. Beim Menschen wirkt Scopolamin und Hyoscin gleichmässig hypnotisch und sedativ. Gewöhnlich tritt nach 10—12 Minuten — darin stimmen alle Autoren überein, (GNAUCK (11), CLAUSSEN, SOHRT, WOOD, ERNST und andere) — traumloser Schlaf ein, der mehrere

(*) Citirt nach ERNST.

Stunden anhalten kann. Im Tierexperiment sah ERNST bei Hunden auf grosse Dosen Scopolamin (0,02 gr.) Unruhe eintreten, welche aber ebenfalls bald langdauerndem Schlaf wich. Nach 24 Stunden waren die Tiere bis auf die Mydriasis wieder normal. Bei Menschen bemerkte er vor Eintritt des Schlafes eine Herabsetzung der Denkfähigkeit. Diese schlafmachende Wirkung des Scopolamins ist es, welche von den Psychiatern benutzt wird.

Therapeutisch wird das Hyoscin und Scopolamin als Ersatz für das Atropin angewandt, also in der Augenheilkunde, oder zur Einschränkung der Schleim-, Schweiss- und Speichelsecretion u. s. w. Sein Hauptanwendungsgebiet findet es aber in der Psychiatrie als Sedativum und Hypnoticum bei aufgeregten Geisteskranken. Auch bei den verschiedensten somatischen Krankheiten, bei Keuchhusten, bei Asthma, selbst an Stelle des Morphins bei fieberhaften Erkrankungen, letzteres meistens ohne günstigen Erfolg, ist das Hyoscin (Scopolamin) gegeben worden.

Ein Punkt, der von vielen Autoren erwähnt wird, ist die im Verhältnis zum Atropin geringe Toxicität des Hyoscins und in noch höherem Grade des Scopolamins. Die einwandsfrei mitgeteilten Fälle von Vergiftungen mit Hyoscin sind sämmtlich in Genesung übergegangen. (Ohne irgend welche Nachkrankheit). Vom Scopolamin teilt ERNST mit, dass es ihm nicht gelungen sei, für Warmblüter eine letale Dosis aufzustellen.

In neuster Zeit ist von SCHNEIDERLIN (12) dem Scopolamin ein neues Anwendungsgebiet erschlossen worden in der sog. SCHNEIDERLIN'schen Narkose, combinirten Scopolamin-Morphinnarkose, welche es bei subcutaner Application beider Alkaloide ermöglicht, selbst die eingreifendsten Operationen zu unternehmen. Weiterhin ist dann von KORFF (13) und BLOS (14) die SCHNEIDERLIN'sche Narkose zum Teil mit geradezu idealem Erfolge angewandt worden. Doch in einer weiteren Mitteilung KORFF's (13) wird darauf aufmerksam gemacht, das die Art der Application und die Indicationen für die Scopolamin-Morphinnarkose noch nicht genügend ausgearbeitet seien und dass Scopolamin seinen pharmakodynamischen Eigenschaften nach noch nicht volkommen bekannt sei; infolgedessen und einiger hieraus resultirender Misserfolge fühlt sich KORFF verpflichtet zur grössten Vorsicht zu raten. Auch WITZEL (15) hat einige ungünstige Mitteilungen gemacht.

Alle diese Veröffentlichungen über die SCHEIDERLIN'sche Narkose legten mir den Gedanken nahe, die pharmakologische Wirkung des Scopolamins zu studiren und die eventuell schon von anderen Autoren gefundenen Ergebnisse zu ergänzen. Bei Durchsicht der schon citirten

Litteratur fand ich alsbald, dass gerade auf *dem* Gebiete *der* Wirkungsweise des Scopolamins, welche bei einer Narkose vor allen Dingen in Betracht kommen, nämlich die Wirkung auf Respiration, Blutdruck und Puls manche Widersprüche und Unklarheiten, selbst bei den einwandsfreien Autoren, wie SOHRT, ERNST und DE STELLA existirten. Diese Wiedersprüche mussten beseitigt werden! Auf diese Weise kam die vorliegende Arbeit zu stande, deren Resultate im Folgenden mitgeteilt werden sollen.

Zu meinen Versuchen benutzte ich das Scopolaminum hydrobromicum von E. MERCK—Darmstadt. Dasselbe war schön kristallisirt. Die Lösungen wurden vor den Versuchen frisch bereitet, um Zersetzung des immerhin labilen Präparates zu vermeiden. Die ersten Untersuchungen erstreckten sich auf den

I. Kaltblüter (Frosch).

Die Wirkungen des Scopolamins auf Rana temporaria und Rana esculenta waren gleich, ohne irgend welchen Unterschied.

Auf kleine Dosen, 0,0005—0,001 gr. Scopolamin. hydrobromicum in den Kehllymphsack eines Frosches injicirt, tritt bei demselben nichts Bemerkenswertes ein, nur behält er, auf den Rücken gelegt, diese Lage während der Dauer von 2—3 Minuten bei, was ein normaler Frosch nie thut.

Auf mittlere Dosen von Scopol. hydrobr., 0,005—0,01 gr. zeigte sich im Verlauf einer viertel Stunde nach der Injection eine deutliche Irradiation der Reflexe, wobei die erzwungne Rückenlage bestehen bleibt. Je nach der Höhe der Dosis tritt nach 2 1/2—3 Stunden Rückkehr zum normalen Verhalten ein.

Auf grosse Dosen Scop. hydrobr., 0,01—0,02 gr., treten folgende Erscheinungen zu Tage. Schon zwei Minuten nach der Injection in den Kehllymphsack, bleibt der Frosch auf den Rücken gelegt, in dieser Lage. Bald macht sich eine geringe Irradiation der Reflexe und, auf tactile Reize, eine Andeutung von klonischen Krämpfen in den hinteren Extremitäten bemerkbar. Bei ganz grossen Dosen, 0,02 gr. tritt sofort eine Verringerung der Reflexerregbarkeit ein, schliesslich erlöschen die Reflexe vollkommen, selbst starke tactile und electrische Reize lassen keinen Reflex mehr zu stande kommen. Extendirt man nunmehr die Beine des Frosches, so werden sie nicht nicht wieder angezogen. Spontanbewegungen werden nicht producirt. Die Herzaction ist in diesem Stadium der Intoxication schwach, matt und langsam. Die Bewegung des Herzens ist zudem eine ganz eigentümliche. Nach der Systole der Kammer tritt eine

Erschlaffung derselben ein, bei welcher dieselbe rosa gefärbt erscheint, (von dem wieder einströmenden Blute). Eine vollkommene Diastole ist aber vorläufig noch nicht bemerkbar. Diese kommt erst zu stande, wenn die Vorhöfe sich contrahiren und deren Blut in die Kammer geworfen wird. Dadurch erscheint die Herzaction einer peristaltischen Bewegung ähnlich. Bevor diese Erscheinungen am Herzen auftreten, zeigt sich kurz nach der Injection eine geringe Verlangsamung des Herzschlages (bei geordneter Herzbewegung), welcher, wenn die Dosen nicht zu hoch waren, zur Norm zurückkehren kann. Bei Dosen von 0,02 gr. Scopol. hydrobr. tritt diastolischer Herzstillstand ein, bei 0,015 gr. erholt sich der Frosch wieder völlig.

Die allgemeine Lähmung, welche auf grosse Dosen eintritt, ist eine central bedingte, denn sowohl auf directe Reizung des Muskels als auch der zugehörigen Nerven, sind Muskelcontractionen auslösbar.

Bei Sohrt findet sich keine genauere Angabe darüber, wie die Reflexerregbarkeit und die Schlagfolge des Herzens unter Einwirkung von Hyoscin verändert wird. Ernst und de Stella dagegen gelangen bei Application von Scopolamin zu gleichen Resultaten wie ich, nur die Reflexirradiation, welche ich im Anfang der Wirkung nachweisen konnte, finde ich nicht erwähnt. Auch Ernst's Erklärung der Verlangsammung des Herzschlages kann ich zustimmen. Er sah bei seinen Versuchen, dass der durch Muscarin hervorgerufene Reizungsstillstand des Herzens durch Scopolamin wieder aufgehoben werde. Da nun demnach Scopolamin die Hemmungsapparate, welche durch Muscarin gereizt werden, lähmt, so kann man als Grund für die Verlangsammung des Herzschlages nicht eine Reizung des N. vagus annehmen, sondern muss sie auf eine Lähmung des « excitomotorischen » Apparates zurückführen. Als weiteren stichhaltigen Beweis für seine Ansicht führt der genannte Autor die Thatsache ins Treffen, dass Atropin, bei der durch Scopolamin hervorgerufenen Verlangsamung des Herzschlages, keine Beschleunigung verursache, was der Fall sein müsste, da ja der Vagus, der Hemmungsnerv des Herzens, durch Atropin nunmehr gelähmt ist. Dass auf Darreichung von Scopolamin beim Frosch keine absolute Beschleunigung des Herzschlages (über die Norm hinaus) entsteht, ist darauf zurückzuführen, dass der Vagustonus beim Frosch gleich null ist. Die Dosen, die Ernst und ich anwandten, stimmen nicht untereinander überein; das mag wohl daran liegen, dass Ernst Schmidt'sches, ich dagegen Merck'sches Scopolamin. hydrobromicum verwendeten. Die Dosen de Stella's dagegen sind den Meinigen annähernd gleich. Als letale Dosis für den Frosch fand ich 0,02 gr. des bronwasserstoffsauren Salzes.

Im Folgenden gebe ich einen Auszug meiner Versuchsprotokolle wieder :

1. *Rana temporaria.*

10 h. 57'. Injection von 0,5 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack.
11 h. 04'. Lebhaftere Bewegungen. Vielleicht eine geringe Irradiation der Reflexe.
11 h. 10'. Unruhig und lebhaft.
2 h. 40'. Verhalten zeigt, was Reflexe, Motilität und Sensibilität anlangt, keinerlei Abweichung von der Norm.

2. *Rana esculenta.*

10 h. 59'. Injection von 1,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack.
11 h. 02'. Lebhaft und unruhig.
11 h. 07'. Bleibt auf den Rücken gelegt, 3 Minuten, in dieser Lage.
11 h. 32'. Auf den Rücken gelegt, macht 2 Minuten lang vergebliche Anstrengungen sich wieder auf den Bauch zu legen, was ihm aber schliesslich doch gelingt.
2 h. 40'. Verhalten wieder vollkommen normal.

3. *Rana temporaria.*

12 h. 17'. Injection von 5,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack.
12 h. 30'. Reflexe schwach, aber etwas irradiirt. Beim Kneifen eines Hinterbeines, Abwehrbewegungen mit allen vier Extremitäten. Während 2 Minuten bleibt erzwungne Rückenlage bestehen.
2 h. 45'. Verhalten zeigt keine Abweichung von der Norm.

4. *Rana esculenta.*

2 h. 55'. Injection von 10,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack.
2 h. 58'. 2 Minuten lang verharrt der Frosch in Rückenlage, nachdem er auf den Rücken gelegt worden ist. Unbeholfene Bewegungen. Berührt springt er nicht über den kaum 1/2 cm. hohen Rand des Tellers, auf welchem er sitzt.
3 h. 00'. Rückenlage bleibt bestehen. Reflexe normal.
3 h. 30'. Rückenlage bleibt bestehen. Reflexe deutlich irradiirt.
3 h. 40'. Im Wesentlichen dasselbe Bild. Die extendirten Beine werden sofort angezogen.
4 h. 00'. Rückenlage bleibt bestehen, die Irradiation der Reflexe nicht mehr deutlich. Lähmungserscheinungen sind sonst nicht vorhanden.
6 h. 00'. Spontan wieder Bauchlage. Im Verhalten ist eine Abweichung von der Norm nicht zu entdecken.

5. *Rana temporaria.*

8 h. 43'. Herz frei gelegt. 36—40 Schläge in der Minute.
8 h. 45'. Injection von 10,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack
8 h. 50'. 32 Schläge in der Minute.
9 h. 00'. 32 » » » »
9 h. 15'. 28 » » » »

Die Anzahl der Herzschläge steigt schliesslich wieder auf die Norm.

6. *Rana temporaria.*

10 h. 07′. Freilegung des Herzens. 36 Herzschläge.

10 h. 10′. Injection von 10,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Lymphsack des Rückens.

10 h. 15′. 30 Herzcontractionen in der Minute.

10 h. 30′. 24 Herschläge.

Erholt sich wieder vollkommen.

7. *Rana temporaria.*

12 h. 10′. Injection von 15,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack.

12 h. 12′. Auf den Rücken gelegt, bleibt die Rückenlage bestehen.

12 h. 15′. Auf sensible Reizung Andeutung von klonischen Krämpfen in den hinteren Extremitäten. Verharren in Rückenlage.

12 h. 30′. Geringe Reflexirradiation. Reflexe normal stark.

12 h. 37′. Reflexäusserungen selbst auf starke sensible Reize sehr schwach. Reflexirradiation nicht mehr vorhanden. Rückenlage.

12 h. 38′. Keine Reflexe mehr auslösbar. Rückenlage.

12 h. 40′. Durch faradische Reizung am Maule keine Abwehrbewegungen zu erzielen. Keine Reflexe. Hinterbeine werden nicht mehr angezogen. Spontan keine Bewegung. Durch electrische Reizung des Muskels und des Nerven sind Muskelcontractionen auslösbar. Rückenlage bleibt bestehen. Herzaction schwach und langsam, 20 Schläge in der Minute.

2 h. 40′. Schwache Herzaction von eigentümlicher Contractionsform. Erst Systole der Kammern, dann Erschlaffung, aber keine völlige Diastole, welche erst eintritt durch Contraction der Vorhöfe. Reflexe wie oben.

3 h. 10′. Reflexe wieder vorhanden. Keine Irradiation derselben. Herzaction wie vorher.

5 h. 03′. Frosch ist matt, macht aber wieder Bemühungen die Bauchlage einzunehmen. Herzaction scheint wieder etwas besser zu sein. Reflexe nicht irradiirt, sind in normaler Stärke vorhanden.

7 h. 00′. Hat sich beinahe vollkommen herholt. Versuch wird nicht weiter verfolgt.

8. *Rana temporaria.*

3 h. 30′. Injection von 20,0 mgr. Scopolamin. hydrobrom. in den Kehllymphsack.

3 h. 34′. Auf den Rücken gelegt, Verharren in dieser Lage. Schwache Reflexe auf taktile und electrische Reize.

3 h. 40′. Reflexe erloschen. Rückenlage bleibt bestehen.

4 h. 00′. Dasselbe Verhalten. Schwache Herzaction. Die Contractionen erstrecken sich nicht mehr auf den ganzen Ventrikel.

4 h. 10′. Langsame, schwache Herzaction mit partieller Systole der Kammer. Reflexe erloschen. Muskelerregbarkeit erhalten. Kräftige Muskelcontractionen vom N. Ischiadicus auslösbar.

4 h. 15′. Diastolischer Herzstillstand. Sonst wie vorher.

II. Wirkung des Scopolamins auf den Warmblüter.

1. VERSUCHE AM KANINCHEN.

Auf Dosen von 0,01—0,02 gr. Scopolamin. hydrobromic. war nichts Auffallendes zu bemerken. Kurz nach der Injection waren die Tiere schreckhaft. Die Pupillen wurden weit und reactionslos (auf Lichteinfall). Die Athmung wurde um weniges langsamer. Nach ungefähr 5 Stunden im Durchschnitt waren die Tiere normal. Cornealreflex war immer vorhanden. Von einer sedativen oder gar narkotischen Wirkung war nichts zu bemerken.

Die Einzelheiten dieser Versuche sind aus den folgenden Protokollauszügen zu ersehen.

1. *Kaninchen*, männlich.

12 h. 00′. Absolut normales Verhalten. 120 Pulse, 100 Athemzüge in der Minute.
12 h. 10′. Injection von 0,01 gr. Scopolamin. hydrobrom. subcutan.
12 h. 30′. Sitzt in der Ecke, bei Berührung schreckhaft und darauf unruhig umherlaufend. Mydriasis. Pupillen reactionslos.
12 h. 40′. Sehr schreckhaft, 80 Athemzüge, 120 Pulse in der Minute.
3 h. 50′. Ausser der Mydriasis nichts Besonderes.
5 h. 10′. 100 Athemzüge, 120 Pulse in der Minute. Mydriasis. Sonst normales Verhalten.

2. *Kaninchen*, männlich, 2150 gr.

7 h. 55′. Normales Verhalten, 110 Pulse, 100 Athmungen.
8 h. 00′. Injection von 0,02 gr. Scopolamin. hydrobrom. subcutan.
8 h. 15′. Etwas schreckhaft, 100 Pulse, 80 Athemzüge. Mydriasis.
8 h. 20′. Status idem.
9 h. 30′. Ausser Mydriasis nichts Auffälliges wahrnehmbar. Puls 120, Athmung 100.
Zwei weitere Versuche mit den gleich hohen Dosen ergeben dasselbe Resultat.

Da die Tiere auf Scopolamin in Bezug auf ihr Allgemeinverhalten so wenig reagirten, ging ich bald dazu über, die Wirkung des Alkaloids aut Blutdruck und Athmung zu studiren. Dabei zeigte sich etwa folgendes.

Bei Dosen von 0,005—0,02 gr. intravenös war nichts Besonderes im Verhalten des Blutdrucks zu bemerken. Derselbe änderte sich kaum, bald stieg er um wenige mm. Hg., bald sank er in einem anderen Versuch um die gleiche Grösse.

Auf 0,04 gr. Scopolamin hydrob. konnte ein Ansteigen um 16 mm. Hg. beobachtet werden. Auf Dosen von 0,05 und darüber war im Allgemeinen ein Absinken des Blutdrucks zu constatiren, das ganz rapide bei 0,15 gr. eintrat und bis zur Nulllinie fortschritt.

Was den *Puls* anbetrifft, so wäre zu erwähnen, dass sich die Frequenz desselben bis zum Tode des Tieres nicht änderte, nicht zunahm, aber auch

nicht geringer wurde. Dabei konnte durch directe faradische Reizung des Vagus bewiesen werden, dass derselbe nach intravenöser Application grösserer Scopolamingaben vollkommen gelähmt war. Dass trotzdessen keine Erhöhung der Pulsfrequenz zu stande kam, kann mann sich einerseits dadurch erklären, dass der Vagustonus beim Kaninchen (ebenso wie beim Frosch) ein sehr geringer, beinahe gleich Null ist, mithin sein vollkommner Fortfall ohne grösseren merkbaren Effect ist, und dass andrerseits der excitomotorische Apparat des Herzens durch Scopolamin geschädigt werde, wie es Ernst, wenigstens fürs Froschherz bewiesen hat. Nur in einem Falle war bei meinen Versuchen eine Erhöhung der Pulsfrequenz zu konstatiren.

Das Verhalten der *Athmuug* wurde sowohl durch Registrirung mittels der Marey'schen Trommel als auch durch Versuche an der Gasuhr genauer studirt. Dabei zeigte sich, dass die Respiration beim Kaninchen durch kleine und mittlere Gaben von Scopolamin. hydrobromic. nicht geschädigt wird, man kann im Gegenteil wohl sagen, dass die Athemgrösse, mit anderen Worten : das in der Zeiteinheit ein- und ausgeathmete Luftquantum, um ein geringes erhöht wird. Bei Dosen über 0,05—0,1 gr. Scop. hydrobr. ist aber immer eine Athmungsschädigung deutlich wahrnehmbar : einmal wird die Athemfrequenz eine geringere und dann wird die Athemgrösse verkleinert. Allerdings überwindet dass Tier diese Schädigung ausserordentlich schnell, kompensirt sie dann sogar gewissermassen durch erhöhte Athmungsthätigkeit, welche zwar bald wieder nachlässt, aber zunächst nicht vollkommen wieder zur Norm absinkt. Athemfrequenz sowohl wie Athemgrösse bleiben über die Norm erhöht, aber das Verhältnis von Athemgrösse zur Athemfrequenz ist kleiner geworden, d. h. die einzelnen Athemzüge sind oberflächlicher geworden und produciren nicht mehr dasselbe Luftquantum.

Bei Gaben von 0,15 gr. Scopolamin. hydrobromic. trat in allen unseren Versuchen Respirationsstillstand auf und zwar, bevor der Blutdruck auf Null gesunken war und das Herz zu schlagen aufgehört hatte.

Die Einzelheiten über die Wirkung des Scopolamins auf Blutdruck, Puls und Respiration beim Kaninchen sind aus den beigegebenen Protokollauszügen ersichtlich :

1. *Kaninchen*, männlich, 1480 gr.

Die V. Jugularis und die A. Carotis communis werden frei präparirt, in die Vene wird eine Canüle einer Pravazspritze eingebunden (zur intravenösen Injection des Scopolamins). Die Arterie wird durch einen dickwandigen Schlauch mit dem Manometer des Hürtlle'schen Kymographion in Verbindung gebracht.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in der Min.
12 h. 30'	Operation beendet.		
12 h. 50'	Nachdem sich das Tier von der Operation erholt hat, wird es an das Kymographion gelegt.	100	160
12 h. 55'	Intravenöse Injection von 0,01 gr. Scopol. hydrobromicum.	100	180
1 h. 05'	0,02 Scapolamin hydrobromic.	96	180

Der Versuch wird abgebrochen.

2. *Kaninchen*, männlich, 1610 gr.

Dieselbe Versuchsanordnung.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in der Min.
5 h. 01'	Nachdem sich das Tier von der Operation erholt hat, wird es an das Kymographion gelegt.	40	168
5 h. 03'	Scopolamin. hydrobromic. 0,005 gr. intravenös.	40	168
5 h. 06'	Scop. hydrobr. 0,01 gr. intravenös.	52	168
5 h. 10'	» » 0,02 » »	48	168
5 h. 15'	» » 0,04 » »	64	192
5 h. 20'		60	216
5 h. 23'		60	216
5 h. 40'	Scop. hydrobr. 0, 1 gr.	52	168
5 h. 43'	» » 0,15 »	Unmittelbar darauf 80 mm. nach vielen Schwankungen.	168

5 h. 45'. Rapides Sinken des Blutdrucks auf Null inerhalb von 20 Secunden, wobei die Pulselevationen immer grösser werden. Gleichzeitig damit, vielleicht auch etwas früher Athemstillstand. Herz schlägt noch.

3. *Kaninchen*, männlich, 2170 gr.

Das Tier ist tracheotomirt, die Trachealkanule mit der MAREY'schen Trommel verbunden, sonst dieselbe Versuchsanordnung wie vorher. Blutdruck und Respiration werden gleichzeitig angeschrieben.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Puls	Athmung
1 h. 30'	Das operirte Tier wird ans Kymographion gelegt.	92	160	60
1 h. 40'	Scopol. hydrobromic. 0,05 gr. intravenös.	100	160	66
1 h. 42'	Scopol. hydrobromic. 0,05 gr.	100	160	66
1 h. 45'		90	160	60
1 h. 50'	Scopol. hydrobromic. 0,05 gr.	90	160	60
1 h. 53'		78	168	72
2 h. 02'	Scopol. hydrobromic. 0,1 gr.	82	160	42
2 h. 07'		80	160	72

2 h. 08' Scop. hydrobr. 0,15 gr. Sofortiges Sinken des Blutdrucks. Puls wegen der geringen Elevationen nicht zählbar. Athmung setzt aus, noch drei kleine Athemzüge, dann Athemstillstand, Herz schägt noch.

4. *Kaninchen*, weiblich, 1760 gr.

Dieselbe Versuchsanordnung wie bei Versuch No 3.

Blutdruck und Athmung werden angeschrieben.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Puls	Athmung
3 h. 52′	Operation beendet	74	210	50
3 h. 55′	Scopolamin. hydrobromic. 0,06 gr.	76	220	80
4 h. 00′	Scopolamin. hydrobromic. 0,08 gr.			
4 h. 01′	Intravenöse Injection beendet	70	230	70
4 h. 02′		74	200	90
4 h. 05′		74	210	80
4 h. 07′	Scopolamic. hydrobromic. 0,1 gr.	Schwankungen.		
4 h. 09′		80	190	50 Athemzüge tiefer regelmässiger.
4 h. 11′	Vagusreizung mit dem faradischen Strom ohne Effect.	80	190	50
4 h. 17′	Scopolamin. hydrobromic. 0,15 gr.			
4 h. 17′ 30″	Injection beendet.	94	190	70
4 h. 18′		94	190	60 oberflächlicher.
4 h. 18′ 30″		Blutdruck wirkt auf zunächst 34 mm., dann wieder steigt er auf 52 mm.	190	4 Athmung sistirt bald vollkommen
4 h. 19′		0 Herz schlägt aber noch 8 Min. lang.	60	0
4 h. 27′	Herz steht in Diastole still.			

Versuche an der Gasuhr.

Die Versuchsanordnung ist die übliche. Das tracheotomirte Tier, welches sorgfältig in Watte und gewärmte Decken eingehüllt ist, ex- und inspirirt durch eine Canüle mittels Gummiventile. Die Gasuhr ist in die Zuleitung der Inspirationsluft eingeschaltet. Ausserdem ist die V. jugularis zur intravenösen Injection des Scopolamins frei präparirt.

1. *Kaninchen*, männlich, 1350 gr.

Zeit	In der Minute eingeathm. Luftquantum in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemzüge in der Minute
7 h. 00′	600	7,5	80
7 h. 01′	720	8,6	84
7 h. 02′	620	8,6	72
7 h, 03′	710	9,3	76
7 h. 04′	710	9,8	72
7 h, 05′	710	9,3	76

Zeit	In der Minute eingeathm. Luftquantum in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemzüge in der Minute
7 h. 09′	Scopolamin. hydrobromic. 0,05 intravenös		36
7 h. 10′	100	1,4	68
7 h. 11′	80	1,0	80
7 h. 12′	200	1,4	148
7 h. 13′	420	3,4	124
7 h. 14′	600	5,0	120
7 h. 15′	710	5,0	142
7 h. 16′	1610	13,4	120
7 h. 17′	880	6,2	142
7 h. 18′	800	6,0	138
7 h. 19′	800	6,9	116
7 h. 20′	820	6,8	120
7 h. 23′	Scopolamin. hydrobromic. 0,1 gr.		
7 h. 24′	80	5,0	16
7 h. 25′	100	2,5	40
7 h. 26′	400	5,0	80
7 h. 27′	750	8,3	90
7 h. 28′	750	7,8	96
7 h. 29′	750	7,5	100
7 h. 30′	1050	10,0	104
7 h. 31′	950	9,1	104
7 h. 34′	Scopolamin. hydrobromic. 0,15 gr.		
7 h. 35′	50	5,0	10
7 h. 36′	0	0,0	0

Athmung steht und ist durch künstliche Athmung nicht wieder in Gang zu bringen. Herz schlägt noch ungefähr 5 Minuten länger.

2. *Kaninchen*, weiblich, 1230 gr.

Dieselbe Versuchsanordnung wie beim vorigen Versuch.

Zeit	Eingeathmetes Luftquantum in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemzüge in der Minute
9 h. 59′	350	7,2	48
10 h. 00′	320	6,6	48
10 h. 01′	380	7,7	48
10 h. 02′	340	7,1	48
10 h. 03′	350	7,1	48
10 h. 06′	Injection von 5 c.c. NaCl-lösung (8 ‰)		
10 h. 07′	380	5,3	60
10 h. 08′	350	6,7	52
10 h. 09′	450	7,0	64 unruhig
10 h. 10′	350	7,0	48

Zeit	Eingeathmetes Luftquantum in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemzüge in der Minute
10 h. 11′	410	7,8	52
10 h. 12′	420	6,1	68 unruhig
10 h. 13′	390	7,5	52
10 h. 16′	Scopolamin. hydrobromic. 0,02 gr.		
10 h. 17′	450	7,5	60
10 h. 18′	380	6,3	60
10 h. 19′	390	7,5	52
10 h. 20′	400	6,6	60
10 h. 21′	390	7,0	56
10 h. 26′	Scopolamin. hydrobromic. 0,04 gr.		
10 h. 27′	430	8,1	52
10 h. 28′	490	9,4	52
10 h. 29′	430	7,6	56
10 h. 30′	410	7,3	56
10 h. 31′	440	7,8	56
10 h. 32′	Scopolamin. hydrobromic. 0,05 gr.		
10 h. 33′		6,7	64
10 h. 34′	440	6,8	64
10 h. 35′	430	6,8	64
10 h. 36′	380	7,3	52
10 h. 37′	380	7,3	52
10 h. 38′	370	7,3	52
10 h. 39′	420	8 0	52
10 h. 41′	Scopolamin. hydrobromic. 0,075 gr.		
10 h. 42′	150	2,2	48
10 h. 43′	600	12,5	48
10 h. 44′	450	8,6	52
10 h. 45′	420	8,0	52
10 h. 46′	480	8,5	56
10 h. 47′	Scopolamin. hydrobromic. 0,1 gr.		
10 h. 48′	200	3,1	64
10 h. 49′	520	8,6	60
10 h. 50′	580	9,6	60
10 h. 51′	580	10,3	56
10 h. 52′	520	8,9	56
10 h. 58′	Scopolamin. hydrobromic. 0,15 gr.		
10 h. 59′	200	100,0	2
11 h. 00′	20	6,6	3
11 h. 01′	40	40,0	1
11 h. 02′	0	0	0
	Athmung steht definitiv.		
11 h. 10′	Herz schlägt noch.		

2. VERSUCHE AN HUNDEN.

Nunmehr ging ich dazu über, die Wirkung des Scopolamins auf Hunde zu prüfen; auch hier legte ich das Hauptgewicht auf das Verhalten des Blutdrucks, Pulses und der Respiration. Dann aber eruirte ich auch durch vielfache Versuche die Einwirkung des genannten Alkaloids auf das Allgemeinverhalten und die Psyche der Tiere.

Auf Dosen von 0,05 gr. Scopol. hydrobromic. ist eine Wirkung auf Puls und Blutdruck nicht zu bemerken.

Auf Dosen von 0,05—0,1 gr. Scopol. hydrobromic. tritt eine geringe Steigerung des Blutdrucks um mehrere mm. Hg. (15 mm.) ein, der Puls ist seiner Frequenz und seinen sonstigen Eigenschaften nach annähernd normal.

Auf Dosen von 0,2 gr. Scopolamin. hydrobromic. und darüber ist eine starke Blutdrucksenkung zu bemerken, bisweilen bis auf die Hälfte des ursprünglichen Drucks. Der Puls, zunächst ebenso frequent wie bisher, wird dann aber, nachdem der Druck auf die intravenöse Scopolamin-injection hin seinen tiefsten Stand erreicht hat, seltner, also weniger frequent, die einzelnen Pulselevationen werden bedeutend grösser, nahezu um das dreifache, kurz es bilden sich die Erscheinungen des « Vaguspulses » aus. Nach einiger Zeit, und zwar schon nach wenigen Minuten, steigt der Blutdruck wieder bis zur Norm an. Der Puls wird wieder ebenso frequent, wie er vor der Scopolaminapplication gewesen war. Der N. vagus, ist in jedem Stadium der Intoxication auf faradische Reizung erregbar, was sich durch die typischen Vaguspulse kund giebt, welche sich übrigens durch nichts von den durch Scopolamin hervorgerufenen unterscheiden. Das Vasomotionscentrum wird durch Scopolamin nicht gelähmt, denn auf schmerzhafte Reize z. B. Vagusreizung mittels des faradischen Stromes, stieg der Blutdruck jedesmal an.

Diese meine, am Hunde gewonnenen Resultate des Verhaltens des Blutdrucks und Pulses stimmen nicht in allen Punkten mit dessen SOHRT's ERNST's und DE STELLA's überein. Allerdings haben diese nicht so hohe Dosen Scopolamins angewandt wie ich. Auf Gaben von 0,001 gr. sah auch ERNST eine Steigerung des Blutdrucks, welcher sich auf das Doppelte erhöhte. In den meisten Fällen konnte er auch im Anfang eine Pulsverlangsamung constatiren; dann aber bemerkte er immer eine Pulsbeschleunigung, welche ich bei meinen Versuchen nicht beobachten konnte. Höhere Dosen als 0,001 gr. des Alkaloids wandte ERNST nicht an. Ich habe Gaben von *0,5 gr.* auf einmal dem Tiere intravenös einverleibt, ohne eine Pulsbeschleunigung gesehen zu haben. In einem Falle bekam

das immerhin kleine Tier im ganzen 1,5 gr. innerhalb von ungefähr 2 Stunden und auch hierbei konnte ich nur eine starke Blutdrucksenkung und Pulsverlangsammung statuiren. Den Vagus, welchen ERNST gelähmt fand, konnte ich, selbstmit geringen Stärkegraden des faradischen Stromes mit Erfolg reizen. Auch CLAUSSEN fand bei seinen Versuchen mit Hyoscin an Hunden ebenso wie WOOD und GNAUCK am Menschen eine Pulsverlangsamung. DE STELLA's Versuchsresultate stimmen mit den meinen ziemlich überein, nur fand er immer eine Lahmung der Vagus, was ist wie gesagt, nicht constatiren konnte.

Die Differenzen, welche zwischen diesen Ergebnissen von ERNST, DE STELLA und mir bestehen, dürften vielleicht unschwer aus der Verschiedenheit der angewandten Präparate zu erklären sein.

Es entsteht nun die Frage, aus welchen Gründen die Pulsverlangsamung und die Blutdrucksenkung nach anfänglicher Steigerung zu stande komme. Ich habe mehrfach darauf hingewiesen, dass die Veränderung des Pulses auf Scopolaminapplication durch Vagusreizung verursacht werden. Die typischen « Vaguspulse », welche auf Scopolamin in jedem Falle auftraten, sind wohl ein unzweifelhafter Beweis dafür.

Nicht so leicht sind die Veränderungen des Blutdrucks zu erklären! Im Allgemeinen kommt eine Blutdrucksteigerung überhaupt, zu stande, wenn die vorhandene Blutmenge des Arteriensystems gewissermassen für dasselbe zu gross wird, oder umgekehrt dadurch, dass das Gefässsystem für die vorhandene Blutmenge zu klein wird.

Ersteres tritt ein, wenn die Herzkraft wächst, d. h. vom Herzen in der Zeiteinheit mehr Blut in die Aorta geworfen wird als vorher, oder wenn wie z. B. bei der Autotransfusion das Blut einer Extremität in das übrige Gefässsystem geleitet wird. Der zweite Fall kommt zu stande, wenn die Gefässe im Allgemeinen oder in einem bestimmten Körperbezirk sich verengern. Das kann seinen Grund in der Erregung des Vasomotionscentrums oder der peripheren nervösen vasomotorischen Apparate haben.

Eine Blutdrucksenkung kommt natürlicherweise durch die entgegengesetzten Einflüsse zu stande.

Die anfängliche Blutdrucksteigerung, welche ich bei kleinen Scopolamingaben konstatiren konnte, ist, da die Herzkraft (s. oben) nicht erhöht wird, andererseits aber die peripheren Gefässe durch Scopolamin erweitert werden, — beides resultirt aus den einwandsfreien Versuchen ERNST's und SORTH's — nur durch Erregung des Vasomotionscentrums zu erklären,

welche über die periphere Gefässerweiterung obsiegt, eine Ansicht, welche schon ERNST ausgesprochen hat(*).

Die auf gewisse Dosen von Scopolamin eintretende Blutdrucksenkung muss zum grössten Teil auf einer Schädigung des Herzens, wahrscheinlich Lähmung des excitomotorischen Apparates beruhen; für diese Anschauung könnte ich die Untersuchungen ERNST's am Froschherzen als Beweis anführen. Eine centrale oder periphere Lähmung der Vasomotion kann als Grund für die Blutdrucksenkung nicht angenommen werden, da ja nach den übereinstimmenden Resultaten von ERNST, SOHRT und mir das Vasomotionscentrum selbst durch kleine Reize (Erstickung, Schmerz) noch erregbar ist.

Was das Verhalten der Respiration anlangt, so muss ich SOHRT und ERNST beistimmen, dass bei Hunden von einer nennenswerten Schädigung der Athmung durch Scopolamin nicht gesprochen werden kann. Erst auf ganz hohe Dosen *0,1 gr.* (!) und darüber tritt eine Verringerung der Atemfrequenz und der Athemgrösse ein. Nur bei einem Tier, welches wenige Wochen vorher eine Staupe überstanden hatte und infolgedessen erblindet war und cerebrale Reizerscheinungen zeigte, trat ein primärer Athemstillstand ein; aber auch erst auf eine Dosis von 150 (!) mgr. intravenös. Sonst erholten sich die Tiere in bezug auf die Athmung — vom Blutdruck und Puls habe ich das Gleiche schon berichtet — wieder vollkommen, ja es zeigte sich sogar, das die einzelne Athemzüge tiefer und ausgiebiger wurden : denn obwohl die Respiration weniger frequent war als in der Norm, erreichte die Athemgrösse einige Zeit nach der intravenösen Scopolamininjection wieder die normale Höhe. Die Dosen, welche den Tieren bei diesen Versuchen auf einmal intravenös einverleibt wurden betrugen 0,5 gr. Scopolamin hydrobromicum, im Ganzen bekamen die Tiere sogar bis zu 1,5 gr. in ungefähr zwei Stunden, was oben schon einmal erwähnt wurde.

Wir sehen hier die merkwürdige Thatsache auftreten, dass sich Kaninchen, also Pflanzenfresser, gegen hohe Gaben eines Alkaloids aus der Belladonagruppe weniger resistent erweisen als Hunde, welche von Hause aus Fleischfresser sind. Gewöhnlich kann man das umgekehrte Verhalten bemerken. (Eine letale Dosis für Hunde konnte ich nicht aufstellen.)

(*) Die Ansicht DE STELLA's, dass die Blutdrucksteigerung auf die erhöhte Pulsfrequenz zurückzuführen sei, kann ich nicht acceptiren, da ich eben niemals (bei Hunden) eine Vermehrung der Pulszahl, sondern immer nur eine Pulsverlangsamung constatiren konnte.

Dagegen — und damit komme ich zum letzten Teil meiner experimentellen Untersuchungen — werden Hunde in ihrem Allgemeinverhalten durch kleine Dosen von Scopolamin viel eher beeinflusst als Kaninchen, welche auf Gaben von 0,02 gr. überhaupt nach keine merkbare Einwirkung des Scopolamins erkennen liessen.

Bei Hunden war die geringste Dosis, welche eine Wirkung entfaltete, 0,0005 gr. Scopolaminum hydrobromicum. Eine kurz andauernde Schläfrigkeit und Müdigkeit, welche sich durch Zufallen der Augenlider, Gähnen, etc. kund gab, konnte ausser einer nur wenige Stunden anhaltenden Mydriasis — mit schwacher Pupillenreaction — beobachtet werden. Bei dem einen Hunde traten die Symptome, welche ich eben geschildert habe, schon nach einer halben Stunde, bei dem anderen Hunde dagegen erst nach 2 1/2 Stunden ein.

Bei Dosen von 0,001 gr. wurden die Pupillen schon 15 Minuten nach der subcutanen Injection weit und reactionslos, die Zunge trocken, die Nase heiss; nach weiteren 5 Minuten beginnen die Augenlider zuzufallen. Das Tier schwankt beim Sitzen und kann sich vor Müdigkeit kaum auf den Beinen halten, gähnt und erbricht einmal. 3/4 Stunden nach der Injection beginnt das Tier zu winseln und zu heuten, bellt auch ab und zu Gegenstände, z. B. Stuhlbeine, welche es sieht, an. Offenbar ist dies auf Hallucinationen bezw. Illusionen zurückzuführen, welche Scopolamin ebenso wie Atropin hervorruft. Eine Stunde nach der Injection schläft das Tier ein. Der Schlaf ist ein ziemlich tiefer; durch lautes Anrufen kann es aufgeweckt werden, auf leises Anrufen dagegen reagirt es nicht. Analgesie, geprüft durch schmerzhafte Nadelstiche, besteht nicht, nicht einmal eine Herabsetzung des Schmerzgefühls war zu constatiren. Ungefähr drei Stunden nach der Injection war der Versuchshund wieder munter, zeigte gleichwohl noch eine geringe Mattigkeit, trockne Nase und weite Pupillen. Nach weiteren 12 Stunden waren auch diese Symptome geschwunden.

Bei grösseren Dosen treten die geschilderten Symptome in derselben Reihenfolge ebenfalls auf, nur kommt die Wirkung des Scopolamins schneller und hält länger an. Der Schlaf ist tiefer, sodass selbst lautes Anrufen kein Erwachen zu stande bringt.

Bei Dosen über 0,005 gr. fallen noch einige andere Symptome als Folge der Scopolaminwirkung besonders auf. Vor dem Einschlafen tritt eine starke Unruhe auf, welche offenbar mit Hallucinationen und Illusionen verbunden ist. Die Hunde laufen dann im Zimmer von einer Ecke zur anderen, stossen dabei fortwährend mit dem Kopf gegen Gegenstände (Accomodationslähmung), stellen sich dann wieder in eine Ecke, mit dem

Gesicht gegen die Wand gekehrt, heulen und bellen etwas an, was gar nicht vorhanden ist (Hallucinationen). Kurz nach der Injection bis zum Einschlafen macht sich häufig ein starker Brechreiz bemerkbar, welcher auch von Erfolg ist. Analgesie besteht selbst im tiefen Schlaf nicht. Nicht selten habe ich Muskelzittern und Muskelflimmern sowohl in der Musculatur des Stammes wie der Extremitäten gesehen.

Die Symptome, welche bei Hunden nacheinander durch Scopolamin. hydrobromic. hervorgerufen werden, sind demnach etwa folgende :

Mydriasis, Accomodationslähmung, Lähmung der Speichelsecretion und der Schleimabsonderung. Erbrechen. Ungeschickte Bewegungen, unsicherer, schwankender Gang, Schwanken beim Sitzen. Hallucinationen und Unruhe. Schliesslich Müdigkeit und tiefer Schlaf. Nach Erwachen Mattigkeit, weite Pupillen und Trockenheit der Schleimhäute. Nahrungsaufnahme wird verweigert. Nach 24 Stunden spätestens, meistens schon viel früher, sind alle Symptome ausser der Mydriasis verschwunden, welche aber selbst nach subcutaner Injection von 0,02 gr. Scopolam. hydrobrom. nach 36 Stunden nicht mehr vorhanden ist.

Wie sich die Wirkungen nach der Höhe der einzelnen Gaben variiren ist aus den folgenden Protokollen zu ersehen.

Männlicher Hund, 6560 gr., hat vor zwei Wochen eine Staupe überstanden. Auf einem Auge erblindet Das warm mit Decken eingehülte Tier ist ans HÜRTHLE'sche Kymographion gelegt. Das Scopolamin wird intravenös einverleibt.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg.	Pulsfrequenz in 10 Secunden	Höhe der Pulselevationen in mm. Hg.	Bemerkungen
12 h. 00'	148	18	4	
12 h. 05'	148	16	»	
12 h. 06'	Scopol. hydrobr. 0,005 gr.			
12 h. 06' 30"	158	17		
12 h. 08'	150	16		
12 h. 09'	150	16		
12 h. 34'	126	11		
12 h. 40'	Scopol. hydrobr. 0,015 gr.			
12 h. 41'	120	13		
12 h. 43'	110	13		Die Schwankungen des Blutdrucks durch die Athmung sehr deutlich.
12 h. 45'	112	12		
12 h. 52'	98	9	5	
12 h. 53'	Scopol. hydrobr. 0,03 gr.			
12 h. 53' 30"	100	9	6	
12 h. 57'	90	10	6	
12 h. 57' 30"	Scopol. hydrobr. 0,05 gr.		6	
12 h. 58'	84	7	6	
1 h. 00'	82	7		
1 h. 05'	Scopol. hydrobr. 0,08 gr.			
1 h. 06'	76	8		
1 h. 07'	84	9	7	
1 h. 07' 30"	Scolop. hydrobr. 0,1 gr.			
1 h. 08'	74	7	7	Schwankungen des Blutdrucks durch die Athmung nicht bemerkbar.
1 h. 10'	108	7		Athmung oberflächlich und beschleunigt.
1 h. 15'	74	9		
1 h. 16'	44	8		Athmung steht.
1 h. 17'	40	8		

Herz schlägt noch einige Minuten.

Hündin. 7380 gr.

Das Tier, welches in warme Decken eingehüllt worden, ist tracheotomirt und athmet durch eine t.-förmige Trachealcanüle mittelst Gummiventile. In die Zuleitung der Inspirationsluft is die Gasuhr eingeschaltet. Ausserdem ist die V. jugularis frei präparirt und mit einer Kanüle zur intravenösen Injection des Scopolamin versehen, die A. carotis communis ist mit dem Manometer des HÜRTHLE'schen Kymographion in Verbindung gebracht.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Pulsfrequenz in der Minute	Höhe der Pulselevationen in mm.	Eingeathm. Luftquantum in der Min. in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemfrequenz
6 h. 05′	1/2 Stunde nach der Operation				1650	41.2	40
6 h. 06′		162	96	1,0—1,6	1800	64,3	28
6 h. 07′		190	160		1200	60,0	20
6 h. 08′					1200	60,0	20
6 h. 09′					1200	60,0	20
6 h. 10′	Scopolamin. hydrobrom. 0,05 gr.				1400	58,3	24
6 h. 11′		174	156	4	1500	62,1	24
6 h. 12′							
6 h. 13′	Starke Unruhe des Tieres						
6 h. 14′							
6 h. 15′							
6 h. 16′							128
6 h. 17′	Indirecte Vagusreizung	210	144	7	9400	69,1	136
6 h. 18′	Darauf wieder Unruhe und Dyspnöe	230	168	4	12100	88,9	186
6 h. 19′					3100	15,5	200
6 h. 20′	Indirecte Vagusreizung	200	120	8	3800		
6 h. 21′	Unruhe				3600	23,6	152
6 h. 22′	Wird wieder ruhiger				3600	23,6	152
6 h. 23′					4000		
6 h. 24′					3500		
6 h. 25′	Indirecte Vagusreizung. Unruhe.				9400		
6 h. 26′					11500		
6 h. 27′	Wird ruhiger				4000		
6 h. 28′					3600		
6 h. 29′					3800	23,7	160
6 h. 30′					6600	36,6	180
6 h. 31′	Indirecte Vagusreizung				12300		
6 h. 32′	Unruhe	214	180	4	9100		
6 h. 33′	Scopolamin. hydrobrom. 0,1 gr.	198	192	3	3400	21,2	160
6 h. 34′		198	192	3	3600	22,5	160
6 h. 35′					4600	31,8	132
6 h. 36′					6800	48,5	140
6 h. 37′					8500	62,5	136
6 h. 38′					3100	22,8	136
6 h. 39′		168	192		3000	34,1	88
6 h. 40′					2400	33,3	72
6 h. 41′					2400	60,0	40
6 h. 42′					1900	67,8	28
6 h. 43′		178	220		1800	72,5	24
6 h. 44′					1700	70,8	24

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Pulsfrequenz in der Minute	Höhe der Pulselevationen in mm.	Eingeathm. Luftquantum in der Min. in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemfrequenz
6 h. 45'	Scopolamin. hydrobrom. 0,1 gr.				6600	165,0	40
6 h. 46'	Unruhe. Vaguspulse	194	144	15,0	11000	91,6	120
6 h. 47'	Vaguspulse	194	144	6,0	2800	43,7	64
6 h. 48'		194	144	3,0	1400	58,3	24
6 h. 49'					1600	66,6	24
6 h. 50'					1700	85,0	20
6 h. 51'					1600		
6 h, 52'					1500		
6 h. 53'							
6 h. 54'	Scopolamin. hydrobrom. 0,15 gr.						
6 h. 55'	Vaguspulse	194	132	15	2600	52,0	50
6 h. 56'					1400	58,3	24
6 h. 57'					1500	93,7	16
6 h. 58'					1200	75,0	16
6 h. 59'	Vaguspulse	196	132	15	4200		
7 h. 00'					5100	60,7	84
7 h. 01'					1600	80,0	20
7 h. 02'					1500	93,7	16
7 h. 03'					1200	75,0	16
7 h. 04'					1500	107,1	14
7 h. 05'					1500	93,7	16
7 h. 06'					1200	85,9	14
7 h. 07'	Vaguspulse	178	108	9	1500	107,1	14
7 h. 08'					6000		
7 h. 09'					11500	205,4	56
7 h. 10'					2500		
7 h. 11'					1200	60,0	20
7 h. 12'					1200	20,0	60
7 h. 13'					3800		
7 h. 14'					5400	67,7	80
7 h. 15'	Scopolamin. hydrobrom. 0,2 gr.	126	108	9	2100	65,6	32
7 h. 16'	Vaguspulse	124	104	10	1300		
7 h. 17'					1200		
7 h. 23'		10,0	108	10	6200	62,0	100

Nach jeder weiterer Scopolamin. hydrobrom. Darreichung über 0,1 gr. intravenös wiederholt sich dasselbe. Der Blutdruck sinkt, die Athemfrequenz nimmt ab, die Pulselevationen worden gross, die Athemfrequenz vermindert sich ebenso die Athemgrösse, während die Athemzüge meistens tiefer werden. Nach 1—2 Minuten ist dieser Zustand z. T. wenigstens wieder vorüber.

Hündin, 6350 gr.

Die Versuchsanordnung ist genau dieselbe wie vorher.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Pulsfrequenz in der Minute	Höhe der Pulselevationen in mm.	Eingeathm. Luftquantum in der Min. in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemfrequenz
11 h. 07'					1400	26,9	52
11 h. 08'					1700	32,6	52
11 h. 09'					1800	34,6	52
11 h. 10'					1600	28,5	56
11 h. 11'		98	120	3,5	1500	26,8	56
11 h. 12'	Inject. v. Scopolam. hydrobr. 0,1 gr.	116	140		1500	28,8	52
11 h. 13'	Unruhe				1700	30.3	56
11 h. 14'	Unruhe				2400	75,0	32
11 h. 15'					1600	50,0	32
11 h. 16'					1850	77,0	24
11 h. 17'					! 950	33,9	28
11 h. 18'					1100	33,3	28
11 h. 19'					1200	42,9	28
11 h. 20'					1400	38,9	36
11 h. 21'					1700	35,4	48
11 h. 22'					2000	33,4	60
11 h. 23'		112	140	8	2000	29,4	68
11 h. 24'					2000	31,2	64
11 h. 25'					1800	30,0	60
11 h. 26'	Unruhe				2000	43,3	60
11 h. 27'					3700	61,6	60
11 h. 28'					2700	45,0	60
11 h. 29'					2400	40,0	60
11 h. 30'	Scopolamin. hydrobrom. 0,15 gr.				3000	50,0	60
11 h. 31'	Unruhe	106	120	8	3100	45,5	68
11 h. 32'	Desgl.				7100	80,6	88
11 h. 33'	Desgl.				4000	41,6	96
11 h. 34'	Desgl.				! 1800	32,1	56
11 h. 35'					2000	50,0	40
11 h. 36'					1200	21,4	56
11 h. 37'					1300	32,5	40
11 h. 38'					1300	29,5	44
11 h. 39'					1200	23,0	52
11 h. 40'					1500	37,0	40
11 h. 41'					1500	27,0	48
11 h. 42'	Scopolamin hydrobrom. 0,2 gr.	90	84	15	1500	27,0	48
11 h. 43'	Erbrechen	90	84	12	2100	35,0	60
11 h. 44'		110	144	3,7	4600	76,7	60
11 h. 45'					3600	112,5	32

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Pulsfrequenz in der Minute	Höhe der Pulselevationen in mm.	Eingeathm. Luftquantum in der Min. in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemfrequenz
11 h. 46'		110	148	3,5	!850	42,5	20
11 h. 47'					!850	42,5	!20
11 h. 48'					!950	39,5	24
11 h. 49'					!950	39,5	24
11 h. 50'					1150	47,9	24
11 h. 51'	Schläft				1000	62,5	16
11 h. 52'	Vagusreizung. Unruhe	126	72	18	2900	60,4	48
11 h. 53'	Schmerzäusserung				2000	38,4	52
11 h. 54'					1800	64 3	28
11 h. 55'					900	45,0	20
11 h. 56'		130	72	18	1000	50,0	20
11 h. 57'	Vagusreizung (direct)				1300	81,2	16
11 h. 58'					4000	31,2	64
11 h. 59'					2800	70,0	40
12 h. 00'					2500	12,5	20
12 h. 01'					1100	45,8	24
12 h. 02'	Scopolamin. hydrobrom. 0,2 gr.	86	144	6	1100	45,9	24
12 h. 03'		74	60	22	1500	50,0	30
12 h. 04'	Erbrechen	56	144	6—7	4200	70,0	60
12 h. 05'					2000	83,3	24
12 h. 06'	Farad. Vagusreizung. Schmerz-aüsserung. Unruhe	104	72	18	1800	90,0	20
12 h. 07'					!900	45,0	20
12 h. 08'					!900	45,0	20
12 h. 09'					!900	75,0	12
12 h. 10'					2400	54,5	44
12 h. 11'					1200	50,0	24
12 h. 12'					1100	55,5	20
12 h. 13'					1300	81,2	16
12 h 14'					1200	75,0	16
12 h. 15'					1200	60,0	20
12 h. 16'					1100	68,7	16
12 h. 17'					1100	61,6	18
12 h. 18'					1100	61,6	18
12 h. 19'					1100	69,3	16
12 h. 20'	Vagusreiz. Cornealreflex erhalten				!600	50,0	12
12 h. 21'	Schläft ganz fast				!900	64,2	14
12 h. 22'					1200	100,0	12
12 h. 23'					1100	68,7	16
12 h. 24'					1200	75,0	16
12 h. 25'					1100	68,7	16

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Pulsfrequenz in der Minute	Höhe der Pulselevationen in mm.	Eingeathm. Luftquantum in der Min. in c.c.	Luftquantum der Athemzüge in c.c.	Athemfrequenz
12 h. 26′					1200	66,6	18
12 h. 27′					1400	87,5	16
12 h. 28′					1250	62,5	20
12 h. 29′					1350	67,5	20
12 h 30′					1400	70,0	20
12 h. 35′					1700	85,0	20
12 h. 36′					1600	80,0	20
12 h. 37′	Keine Analgesie. Cornealreflex erhalten				1400	70,0	20
1 h. 00′		102	140	3	1600	80,0	20
1 h. 01′							
1 h. 15′					1700	77,2	24
1 h. 16′					1700	85,0	20
3 h. 10′					1800	90,0	20
3 h. 11′					1800	90,0	20
3 h. 12′					1800	90,0	20

Hündin, 6350 gr.

10 h. 30′. Subcutane Injection von 0,0005 gr. Scopolamin. hydrobrom.

11 h. 30′. Geringe Mydriasis. Pupillen reagiren aber noch. Das Tier heult zeitweise, reagirt selbst auf leisen Zuruf.

12 h. 15′. Mydriasis, Pupillen reagiren kaum. Das Tier gähnt, die Augenlider fallen zu. Starke Schläfrigkeit. Bald schläft es ein, ist aber durch Zuruf aus dem Schlaf zu erwecken. Keine Analgesie. (Nadelstiche.)

1 h. 00′. Beginnt wieder munter zu werden. Mydriasis lässt nach. Am nächsten Tage ist das Tier vollkommen normal.

Hund, 7770 gr.

10 h. 30′. Subcutane Injection von 0,0005 gr. Scopolamin. hydrobrom.

11 h. 07′. Geringe Mydriasis. Lider fallen fortwährend zu. Das Tier ist offenbar schläfrig, reagirt aber auf den leisesten Anruf.

11 h. 30′. Heulen und Winseln. Starke Schläfrigkeit.

12 h. 00′. Mydriasis ohne Pupillenreaction. Das Tier schläft, ist aber schon durch leisen Anruf aufzuwecken.

2 h. 00′. Das Tier wird wieder munterer, die Mydriasis beginnt zu schwinden. Nahrungsaufnahme wird verweigert.

Nach weiteren 8 Stunden ist das Tier wieder völlig normal.

Hund, 7770 gr.

3 h. 15′. Subcutane Injection von 0,001 gr. Scopolamin. hydrobrom.

3 h. 20′. Pupillen beginnen weit zu werden, reagiren. Sonst nichts Besonderes.

3 h. 25'. Augenlider fallen zu, das Tier schwankt beim Sitzen.

3 h. 50'. Das Tier kann sich vor Müdigkeit kaum auf den Beinen halten, winselt.

3 h. 58'. Heult und winselt, bellt ein Stuhlbein an, gähnt und erbricht einmal.

4 h. 20'. Steht mit dem Kopf gegen die Wand gelehnt, schläft im Stehen, Augenlider geschlossen. Das Tier reagiert auf lautes Anrufen. Zeitweise geringer Brechreiz. Legt sich nunmehr nieder und schläft ein.

4 h. 35'. Wacht kurze Zeit auf; schläft bald wieder ein. Reagirt aber auf lautes Anrufen.

4 h. 55'. Hat bisher geschlafen, wacht kurze Zeit auf, um bald wieder einzuschlafen. Pupillen weit und reactionslos. Trockne Zunge und heisse Nase. Keine Analgesie.

5 h. 40'. Hat bisher fortwährend geschlafen, wacht nunmehr auf und wird wieder munterer.

6 h. 00'. Ausser geringer Mattigkeit, Trockenheit der Nase und Zunge, sowie der Mydriasis nichts Abnormes im Verhalten des Tieres. Nahrungsaufnahme wird verweigert.

Nach 12 Stunden enge Pupillen, Zunge feucht, volkommen normales Verhalten.

Hund, 7770 gr.

10 h. 05'. Subcutane Injection von 0,0025 gr. Scopolamin. hydrobrom.

10 h. 20'. Lider fallen zu, das Tier ist offenbar schlafbedürftig.

10 h. 30'. Schwankender Gang. Gähnen, das Tier legt sich nieder, lässt den Kopf sinken. Pupillen weit und reactionslos. Schläft bald ein.

10 h. 40'. Schläft ganz tief und reagirt nicht auf lautes Anrufen, keine Analgesie. Im Schlaf gestört, steht das Tier auf, schwankt beim Stehen, legt sich bald wieder nieder, um fast einzuschlafen.

11 h. 15'. Hat bisher geschlafen, wacht spontan auf, heult ein wenig, geht schwankend im Zimmer umher und stösst dabei mitden Kopf gegen alle Gegenstände an (Accomodationslähmung), stellt sich nunmehr mit dem Gesicht gegen die Wand gekehrt, in eine Ecke, heult leise, und erbricht einmal. Bald darauf schläft er wieder ein und reagiert im Schlaf auch nicht auf lautes Anrufen.

1 h. 00'. Hat mit geringen Unterbrechungen bis jetzt geschlafen. Sitzt jetzt ruhig da. Zunge trocken. Pupillen weit, sind reactionslos. Athmung tief und regelmässig, 16 in der Minute. Sobald es im Zimmer ruhig ist, schläft das Tier wieder ein.

3 h. 50'. Erhebt sich auf Anrufen, wedelt mit dem Schwanze und kommt heran, ist aber noch matt. Pupillen weit und reactionslos. Zunge feucht.

Nach 18 Stunden nichts Abnormes mehr zu konstatiren.

Hündin, 6350 gr.

10 h. 17'. Subcutane Injection von 0,005 gr. Scopolamin. hydrobrom.

10 h. 22'. Weite Pupillen, reactionslos, trockne Zunge.

10 h. 25'. Das Tier sieht in die Ecken, heult zeitweise auf, ist aber im allgemeinen ruhig. Gang schwankend. Die Bewegungen der Hinterbeine scheinen zugleich ein wenig paretisch, aber auch besonders uncoordinirt zu sein.

10 h. 30'. Legt sich. Brechreiz. Die Lider sinken zu. Muskelzittern in der Musculatur des Stammes und der Extremitäten. Der Kopf hängt zu Boden, sodass die

Schnauze den Boden berührt. Das Tier schläft nunmehr. Nur auf ganz lautes Anrufen Erheben des Kopfes, dann wieder sofortiges Einschlafen.

10 h. 45'. Steht spontan auf, beginnt zu heulen, bellt die Tischbeine und die Wände an, schnappt auch. Gang sehr schwankend, das Tier fällt sogar um, geht von einer Ecke in die andere heulend und winselnd. Erbrechen. Wird allmählich ruhiger und schläft ein.

11 h. 45'. Liegt auf der Seite mit geschlossenen Augen und schnarchend. Tiefe regelmässige Athemzüge.

2 h. 00'. Hat bisher mit geringen Unterbrechungen geschlafen, wird nunmehr wieder munterer, ist noch müde und matt. Schläft nicht. Nahrungsaufnahme wird verweigert. Mydriasis. Zunge feucht.

Nach 28 Stunden ist das Tier wieder vollkommen normal.

III. Wirkung des Scopolamins beim Menschen.

Ueber persönliche Beobachtungen am Menschen verfüge ich leider nicht. Doch bin ich durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Privatdozenten Dr BERGER in der glücklichen Lage, einige Beobachtungen der Scopolaminwirkung aus der hiesigen psychiatrischen Klinik (Geh. Rat. BINSWANGER) mitteilen zu konnen.

Scopolamin wird in dieser Klinik ausschliesslich bei Geisteskranken mit starker motorischer Unruhe in Dosen 0,0009—0,003 gr. im Form der bromwasserstoffsauren Salzes (MERCK) gegeben. Es tritt immer Schlaf ein, der Puls wird langsamer und voller, die Respiration regelmässig und tief. Vor dem Eintreten des Schlafes, der übrigens mehrere Stunden anhält, zeigt sich bei manchen Patienten ein Stadium, in welchem sie offenbar halluciniren, sie greifen in die Luft oder nach Gegenstanden u. s. w. Auch Muskelzittern konnte öfters beobachtet werden. Wenn die Patienten aus dem Scopolaminschlaf erwachen, verweigern sie für gewöhnlich die Nahrung (vielleicht aus dem Unvermögen zu schlucken (?)), manche haben auch Erbrechen.

Die physiologischen Wirkungen sind, demnach, wie aus dieser kurzen Schilderung hervorgeht, denen ausserordentlich gleich, welche ich bei Hunden zu beobachten Gelegenheit hatte.

THERAPEUTISCHE VERWENDUNG DES SCOPOLAMINS.

Die therapeutische Verwendung des Scopolaminum hydrobromicum soll an anderer Stelle(1) ausführlich kritisch gewündigt werden. Hier sei nur kurz darauf hingewiesen, dass es bei Geisteskrankheiten, welche mit

(1) Therapie der Gegenwart, Mai 1903 : *Ueber die therapeutischen Indicationen des Scopolaminum hydrobromicum.* (Zugleich ein Beitrag zur SCHNEIDERLIN-KORFF'schen Narkose).

Aufregungszuständen verknüpft sind, als Hypnoticum und Sedativum unschätzbare Dienste leistet, selbst in Fällen, in welchen andere Medicationen im Stiche lassen. Dann ferner ist das Scopolamin. hydrobromicum wohl mit Erfolg da anzuwenden, wo Atropin indicirt ist, also in der Augenheilkunde, zur Beseitigung der Nachtschweisse der Phthisiker, bei Speichelfluss u. s. w. Vielleicht kann es auch an Stelle des Atropins bei Ileus gegeben werden, wenn man es hierbei nicht vorziehen will, das Messer zur Laparatomie zu ergreifen, was meistenteils wohl mehr zu empfehlen wäre.

Der Vorzug des Scopolamins dürfte der sein, dass, ein reines Præparat vorausgesetzt, letal verlaufende Intoxicationen nicht möglich zu sein scheinen, wenigstens nicht bei kräftigen Individuen, wie aus der Litteratur und den experimentellen Studien hervorgeht, ferner dass die therapeutischen Gaben ausserordentlich geringe sind und nicht höher zu liegen scheinen, als bei Atropin, sodass zwischen therapeutischer bezw. toxisches Dosis einerseits und der letalen andererseits ein weiter Spielraum besteht.

Ein Nachteil des Scopolamins ist aber der, dass es bedeutend teurer ist als Atropin. 1,0 gr. Scopolaminum hydrobromicum kostet 10,00 M. 1,0 Atropinum sulfuricum dagegen nur 5,00 M. Ausserdem dürfte noch auf die verhältnismässig leichte Zersetzlichkeit des Präparats hingewiesen werden müssen.

Bei Anfertigung dieser Arbeit hatte ich mich der Unterstützung und des Rates meines hochverehrten Chefs Herrn Prof. Dr Kionka zu erfreuen. Es ist mir eine angenehme Pflicht, ihm an dieses Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Jena, März 1903.

Litteratur.

(1) A. Ladenburg: *Die natürlich vorkommenden mydriatisch wirkenden Alkaloide.* I. Liebig's Annalen der Chemie, Bd. 206; *Ueber das Hyoscin.* Bericht der chemischen Gesellschaft, 1892.

(2) E. Schmidt : *Ueber die Alkaloide der Belladonnawurzel und der Stechapfelsamens.* I. Liebig's Annalen der Chemie, Bd. 208 ; *Ueber Scopolamin (Hyoscin).* Archiv der Pharmacie, Bd. 230; *Ueber das Hyoscin (Scopolamin).* Bericht der d. chemischen Gesellschaft, 1892.

(3) ROSTISLAW ERNST : *Zur Frage über die Wirkung bromwasserstoffsauren Scopolamins*. Inaugural-Dissertation, Dorpat, 1893.

(4) H. C. WOOD : *Hyoscine; Its physiological and Therapeutic-Action*. Therapeutic. Gazette, 1885 (nach ERNST u. SOHRT citirt).

(5) K. PAWLOFF : *Materialien zur Pharmakologie des salzsauren Hyoscins* (citirt nach ERNST).

(6) PH. I. A. CLAUSSEN : *Die Wirkungen des Hyoscinum hydrojodicum und hydrobromicum im Vergleich mit denen des Atropin und des Extr. hyoscyami*. Inaug.-Dissertat., Kiel, 1883.

(7) R. KOBERT : *Ueber Hyoscyamin und Hyoscin nach neuen Untersuchungen*. SCHMIDT's Jahrbücher der gesammten Medicin, 1883, Bd. 200, p. 18; *Ueber die Wirkungen des salzsauren Hyoscins* (nach SOHRT). Archiv f. exp. Path. und Pharmakolog., Bd. XXII, 1886, p. 396.

(8) AUGUST SOHRT : *Pharmakotherapeutische Studien über das Hyoscin*. Inaug.-Dissertat., Dorpat, 1886.

(9) OTTO WALTER : *Experimentelle und klinische Beobachtungen uber die Wirkung des Hyoscins in der Augenheilkunde*. Inaug.-Dissert., Dorpat, 1887.

(10) L. BELLJARMINOW : *Ueber die Wirkung des Scopolamins (eines neuen Mydriatikums) auf das Auge*, 1893, citirt nach ERNST.

(11) R. GNAUCK : *Anwendung des Hyoscins bei Geisteskrankheiten*. Charité Annalen VII, 1882.

(12) SCHNEIDERLIN : *Eine neue Narkose*. Aerztliche Mitteilungen aus und für Baden, 1900, N° 10.

(13) KORFF : *Die Narkose des Herrn Dr Schneiderlin*. Münchener med. Wochenschr., 1901, p. 1169; *Morphin-Scopolamin-Narkose*. Münchner med. Wochenschrift, 1902, p. 1133; *Zur Morphin-Scopolamin-Narkose*. Münchner med. Wochenschr., 1902, p. 1408.

(14) E. BLOS : *Ueber die Schneiderlin'sche Scopolamin-Morphin-Narkose*. Beitrage zur klinischen Chirurgie, 1902, p. 565.

(15) O. WITZEL : *Wie sollen wir narkotisiren?* Münchner med. Wochenschr., 1902, n° 48.

(16) H. DE STELLA : *Etude pharmacodynamique de la Scopolamine et de l'Hyoscine*. Archives internationales de Pharmacodynamie, Bd. III, 1897, pp. 381-458.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica

VON

CARL POTOTZKY.

Cocain, das auch jetzt noch als das beste Anaestheticum gilt, hat 2 grosse Nachteile : Einmal ist sein Preis ein sehr hoher, und zweitens ist es vor allem in der praktischen Anwendung dadurch besonders gefährlich, dass die Toleranz der einzelnen Individuen für Cocain sehr verschieden ist. Es lässt sich daher häufig nicht vorher mit einiger Genauigkeit bestimmen, welche Dosis man ohne Gefahr in dem vorliegenden Falle anwenden kann.

Unter solchen Umständen war es begreiflich, dass nach neuen Körpern gesucht wurde, die diese Giftigkeit in geringerem Masse besässen, und zwar suchte man, von der Voraussetzung ausgehend, dass die Wirkung eines Mittels durch die Constitution bedingt sei, durch Aenderung des Molekulargefüges zu neuen brauchbaren Körpern zu gelangen.

Das Cocain hat nach Willstätter folgende Constitutionsformel :

$$\begin{array}{lll} CH_2 - & CH \; - & CH\text{-}COOCH_3 \\ & | & | \\ | & N(CH_3) & CH\text{-}OCO\text{-}C_6H_5 \\ & | & | \\ CH_2 - & CH \; - & CH_2 \end{array}$$

Spaltet man Cocain, so erhält man als Spaltungsproducte : das Ecgonin, ferner Benzoësäure und Methylalkohol.

Das Ecgonin hat (nach Willstätter) die Formel :

$$\begin{array}{lll} CH_2 - & CH \; - & CHCOOH \\ & | & | \\ | & N\text{-}CH_3 & CH - OH \\ & | & | \\ CH_2 & CH \; - & CH_2 \end{array}$$

Das Ecgonin ist also seiner Constitution nach ein carboxyliertes Tropin.

Wie man sieht, besteht das Cocain aus einem Ecgonin, in dem das Hydroxyl durch einen Benzoylrest ersetzt und die Carboxylgruppe esterificiert ist.

Das Ecgonin zeigte sich bei der Prüfung auf anästhesierende Wirkung als völlig indifferent. Man versuchte dann zu neuen wirksamen Körpern dadurch zu gelangen, dass man in die Carboxylgruppe andere Alkoholradicale einsetzte. Die so dargestellten Körper zeigten gegenüber dem Cocain eine minder anästhesierende Kraft. Ebenso führte der Versuch, die Methylestergruppe abzuspalten, also als Product das Benzoylecgonin darzustellen, zu keinem nennenswerten Ergebnisse. Als man nun andererseits die Benzoylgruppe des Cocains fortliess, beziehungsweise sie durch andere der aromatischen oder der aliphatischen Reihe angehörige Säureradicale ersetzte, fand man die überraschende Thatsache, dass die derartig gewonnenen neuen Körper nur noch ganz geringe Spuren einer anästhesierenden Wirkung aufwiesen.

Dies führte FILEHNE dazu, auf die Bedeutung der Benzoylgruppe im Cocain hinzudeuten. Er fand, dass diese Gruppe wesentlich für das Zustandekommen einer anästhesierenden Wirkung sei, wie seine Versuche beweisen, in denen er die Benzoylgruppe auch in andere Alkaloide eingesetzt und damit eine vorher nicht vorhandene anästhesierende Wirkung erzielt hat.

EINHORN und HEINZ untersuchten späterhin in möglichster Ausdehnung derartige benzoylierte Verbindungen. Wenn man in der Constitutionsformel des Cocains das Ecgonin als völlig wirkungslos bei Seite liess, so ergab sich für sie als einfachste, zuerst zu prüfende Verbindung der Benzoësäuremethylester, der sich als schwach anästhetisch erwies. Weiterhin untersuchten sie unter anderem eine Reihe benzoylierter Körper, darunter auch die benzoylierten Amidooxybenzoësäuren, die recht gut wirksam waren. Bei Fortsetzung der Untersuchungen zeigte es sich, dass die nicht benzoylierten Amidooxybenzoësäuren noch besser wirksam waren als die benzoylierten.

Aus der Reihe dieser nicht benzoylierten Amidooxybenzoësäuren stellten EINHORN und HEINZ als besonders geeignet den p-Amido-m-oxybenzoësäuremethylester dar, das « Orthoform », und den m-amido. p-oxybenzoësäuremethylester, das « Orthoform-neu ».

Die Orthoformpräparate, die weit weniger giftig als das Cocain sind, und die sich im allgemeinen gut bewährten, sind nicht löslich, und so können sie infolgedessen nur da gebraucht werden, wo sie in Substanz auf

freie Nervenendigungen, gebracht werden können (Geschwüre, Wundflächen, etc.).

Ein wirklicher Nachteil des Orthoforms besteht darin, dass es nicht frei von Reizwirkung ist. Bringt man im Tierexperiment Orthoform auf eine frische Wunde, so sieht diese aus, als sei sie schwach von einer Säure geätzt.

In Uebereinstimmung damit zeigte sich auch bei der vielfachen praktischen Anwendung, dass in einzelnen Fällen die damit behandelten Wunden stark gereizt waren; ja bisweilen ist sogar Gangrän beobachtet worden.

Daher wurde von vielen Seiten der Wunsch nach einem neuen Anästheticum, dass diese Nachteile nicht besässe, geäussert.

Zu diesem Zwecke wurden im hiesigen Institute durch Herrn Dr Biberfeld Präparate untersucht, die teilweise von Herr Professor Einhorn in München, teilweise von den Höchster Farbwerken stammten.

Die Versuchsprotokolle hat mir Herr Dr Biberfeld zur Veröffentlichung überlassen.

Was das geübte Prüfungsverfahren anästhetischer Mittel anbelangt, so sei folgendes vorausgeschickt : Die Wirksamkeit löslicher Anästhetica ist leicht an der Froschhaut oder der Cornea von Säugern zu prüfen. Schwieriger gestaltete sich die Prüfung unlöslicher Mittel; hier blieb kaum etwas anderes übrig, als ihre Wirkung am Nervenstamm zu untersuchen.

Die Versuchsanordnung war folgende: Am Kaninchen (in vereinzelten Fällen auch am Hund) wurde der N. ischadicus oder einer der grossen Armnerven eine Strecke weit freigelegt. Unter Anwendung eines gewöhnlichen Chromsäure-Tauchelements wurde dann dieser Nerv mittels eines DuBois'schen Schlittens durch Inductionsstrom gereizt, und der Rollenabstand festgestellt, bei dem das Tier eben Zeichen von Schmerz von sich gab. Dann wurde die zu prüfende Substanz aufgestreut, und meist wurde 5 Minuten nach der Einwirkung wiederum gereizt. Als vollkommen unempfindlich für Schmerz galt der Nerv, wenn bei einem Rollenabstand von 130—110 keine Schmerzensäusserung erfolgte.

Um eine eventuelle Reizwirkung eines Mittels festzustellen, gab es verschiedene Wege. Zunächst liess es sich häufig erkennen, ob eine Substanz an einer frischen Wunde Verätzungen hervorrief. Oder man konnte das Mittel unter die Augenlider bringen und nach 24 Stunden nach entzündlichen Veränderungen forschen. Schliesslich war bisweilen mikroskopisch der Nachweis einer Entzündung am Mesenterium des Frosches zu führen.

Was die Constitution der untersuchten Körper anbetrifft, so stammen sie etwa zur Hälfte aus der Gruppe der Oxybenzoësäuren, also aus derselben Gruppe, wie das Orthoform; die übrigen gehören anderen Gruppen an.

Zunächst wollen wir einige Substanzen betrachten, die direct von den Orthoformpräparaten abzuleiten sind. Unter ihnen ist ein einziges Präparat zur Gruppe des Orthoform- alt gehörig, die übrigen sind Derivate des Orthoform-neu.

A. — Oxybenzoësäure-Derivate.

a) Derivate der Amido-m- oder p-oxybenzoësäure.

I. m-Oxyphenylharnstoff-p-carbonsäuremethylester

$$C_6H_3 \begin{cases} NHOCNH_2 \\ OH \\ COOCH_3 \end{cases}$$

Bei einigen Versuchen zeigte sich eine geringe anästhesierende Wirkung, bei den meisten jedoch blieb diese vollständig aus.

Ich führe als Beispiel folgendes Protocoll an.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	25,5
Einstäuben 10		26
Einstäuben 40		28
Einstäuben 60		29
Einstäuben 80		22

II. o-Oxyphenylharnstoff-m-carbonsäuremethylester.

$$C_6H_3 \begin{cases} OH \\ NHCONH_2 \\ COOCH_3 \end{cases}$$

Das Präparat ist fast unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	26
Einstäuben 10		26
Einstäuben 15		22

Die nächsten Präparate (III, IV, V) sind alkylierte Orthoformneupräparate. Während III nur mässig wirksam ist, sind IV und V

hinsichtlich ihrer anästhesierenden Kraft brauchbar. Alle 3 Präparate haben jedoch den Nachteil gemeinsam, dass sie mehr oder minder starke Reizwirkungen, die bald nach dem Auftragen der Substanz auftreten, hervorrufen.

III. p-Oxy-m-methylamido-benzoësäuremethylester.

$$C_6H_3 \begin{cases} COOCH_3 \\ NHCH_3 \\ OH \end{cases}$$

Das Präparat ist mässig wirksam; die Musculatur schwärzt sich schon wenige Minuten nach dem Bestäuben mit der Substanz.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	31	Linker Ischiadicus	31
Einstäuben 15		18		18
Einstäuben 35		18		18

IV. p-Oxy-m-dimethylaminobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_3 \begin{cases} COOCH_3 \\ N(CH_3)_2 \\ OH \end{cases}$$

Der Körper ist in Substanz völlig unwirksam. Seine Lösungen sind wirksam: die 1 % ist schwach, die 2—2 1/2 % gut wirksam; jedoch sind die Lösungen sauer und entfalten eine ziemlich starke Reizwirkung.

1 % Lösung

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	22
Aufgiessen 15		22,5
Aufgiessen 15		18,5

2 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. N. rad.	31
Einpinseln 5		16,5
Einpinseln 10		9

2 1/2 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	20	Linker Ischiadicus	21,5
Aufträufeln 20		20		9
Aufträufeln 35		15		Kein Schreien

V. p-Oxy-m-diäthylaminobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_3\begin{cases}COOCH_3\\N(C_2H_5)_2\\OH\end{cases}$$

ist ein flüssiger Körper. Seine anästhesierende Wirkung ist recht gut, doch auch hier sieht die Muskulatur, auf die die Substanz gebracht wird, verfärbt aus. Der Nerv nimmt dabei ein glasiges Aussehen an. Infolgedessen ist die Substanz für praktische Zwecke unbrauchbar.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	25,5	Linker Ischiadicus	24,5
Eingiessen 15		13,0		9,0
Eingiessen 25				

VI zeigt eine Nebenringschliessung durch Einführen einer Methenylgruppe.

Bei VII und VIII verbindet die Methenylgruppe 2 Orthoform-Moleküle.

Anästhetisch wirksam ist unter diesen nur VIII, doch ist auch dieses infolge seiner starken Aetzwirkung nicht brauchbar.

VI. Methenyl-p-Oxy-m-amidobenzoësäuremethylester.

(Aus p-Oxy-m-amidobenzoësäuremethylester und Ameisensäure.)

$$C_6H_3\begin{cases}COOCH_3\\N\\O\end{cases}\!\!\geqslant CH$$

Der Körper ist mässig wirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	L. Plexus brachialis	29
Einstäuben 30		19
Einstäuben 60		19
Einstäuben 90		17

VII. o-o-Dioxymethenyldiphenylamido-m-m-dicarbonsäuremethylester.

(Aus p-Oxy-m-amidobenzoësäure und Ameisensäure.)

$$\begin{matrix} COOCH_3 \\ OH \end{matrix} > C_6H_3\text{-}NH\text{-}CH\text{-}N\text{-}\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle COOCH_3}{C_6H_3}}$$

Der Körper ist völlig unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	Linker Ischiadicus	26,5
Einstäuben		
30		24
Einstauben		
60		26
Einstäuben		
90		27
Einstäuben		
120		27

VIII. Salzsaures o-o-dioxymethenyldiphenylamido-m-m-dicarbonsäure-methylester.

(Aus p-Oxy-m-amidobenzoësäure und Ameisensäure.)

Das Mittel erwies sich als wirksam, weist jedoch starke Aetzwirkungen auf.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	R. Plexus brachialis	16
Einstäuben		
10		14
Einstäuben		
20		10,5

In den Präparaten IX und X tritt in der Formel des Orthoform-neu in die Amidgruppe ein Formyl- resp. Acetylrest ein. Beide Präparate sind nicht wirksam.

IX. p-Oxy-formyl-m-amidobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_3 \begin{matrix} \diagup COOCH_3 \\ -NHCOH \\ \diagdown OH \end{matrix}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	R. Plexus brachialis	20,5
Einstäuben		
30		18,5
Einstäuben		
50		18,5
Einstäuben		
70		20,5

X. p-Oxy-m-acetylamidobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_3 \begin{cases} COOCH_3 \\ NHCOCH_3 \\ OH \end{cases}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	22,5
Einstäuben 30		21,0
Einstäuben 60		19,0

XI. Carbonyl-p-Oxy-m-methylamidobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_3 \begin{cases} COOCH_3 \\ N(CH_3) \\ O \end{cases} \quad N, O > C = O$$

In den meisten Versuchen war die anästhesierende Kraft nur gering. Am wirksamsten war sie noch in folgendem Versuche.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26	Linker Ischiadicus	30
Aufstreuen 25		26		27
Aufstreuen 50		18		16
Aufstreuen 65		20		16

Für praktische Zwecke ist das Präparat unbrauchbar.

XII. p-Oxy-m-benzolsulfamidobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_3 \begin{cases} COOCH_3 \\ NHSO_2C_6H_5 \\ OH \end{cases}$$

Unwirksames Präparat.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	20,5
Einstäuben 30		23,4
Einstäuben 60		20,5

XIII. o-Amido-phenoxylessigsäureamid-p-carbonsäuremethylesther.

$$C_6H_3 \begin{cases} O\text{-}CH_2CONH_2 \\ NH_2 \\ COOCH_3 \end{cases}$$

Das Präparat ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	23,5
Einstäuben		
15		23,5
Einstäuben		
30		23,5

XIV. o-Oxy-p-carbonsäuremethylesteranilido-essigsäureanilid-o-oxy-m-carbonsäuremethylester.

$$\begin{matrix} OH \\ COOCH_3 \end{matrix} > C_6H_3NHCH_2COHNC_6H_3 < \begin{matrix} OH \\ COOCH_3 \end{matrix}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	27
Einstäuben		
30		27
Einstäuben		
60		27

Das Präparat ist demnach unwirksam.

b) DERIVATE DER AMIDO-O-OXYBENZOËSÄURE.

Die jetzt folgenden Präparate XV—XVII sind amidierte Salicylsäurederivate, deren Amidgruppe ein Säureradical enthalt. Sämtliche Präparate sind unwirksam.

XV. n-Benzoyl-p-Amidosalicylsäuremethylester.

$$C_6H_3 \begin{cases} OH \\ COOCH_3 \\ NHCOC_6H_5 \end{cases}$$

Das Präparat ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	30	Linker Ischiadicus	24,5
Einstäuben				
20		22,5		29,5
Einstäuben				
40		21,5		25,5
Einstäuben				
70		26		26

XVI. Dibenzoyl-p-Amidosalicylsäuremethylester.

$$C_6H_3 \begin{cases} OCOC_6H_5 \\ COOCH_3 \\ NHCOC_6H_5 \end{cases}$$

Das Präparat ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	28,5
Einstäuben		
25		30,0
Einstäuben		
45		27,0
Einstäuben		
70		29

XVII. Diacetyl-p-Amidosalicylsäuremethylester.

$$C_6H_3 \begin{cases} OCOCH_3 \\ COOCH_3 \\ NHCOCH_3 \end{cases}$$

Das Präparat ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	24
Einstäuben		
15		18
Einstäuben		
50		23

c) DERIVATE DER O- UND P-OXYBENZOËSÄURE.

Die folgenden Präparate XVIII und XIX schliessen sich der Constitution der Salicylsäure an, XX und XXI sind Derivate der p-oxy-benzoësäure, XXII und XXIII sind Jodderivate der Salicylsäure, Präparat XXIV ist ein Gaultheriaöl.

XVIII. Aethylen-disalicylsäuredimethylester.

$$C_6H_4COOCH_3OCH_2 - CH_2OCOOCH_3C_6H_4$$

Die Substanz ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26,5
Einstäuben		
30		26,5
Einstäuben		
45		26,5
Einstäuben		
65		27

Es folgen 2 acetylierte Oxybenzoësäureester. Beide Präparate sind gut wirksam, doch bei beiden findet sich eine beträchtliche Reizwirkung.

XIX. Acetylsalicylsäuremethylester.

Also der Ester des unter dem Namen Aspirin jetzt vielfach in der inneren Therapie verwendeten Körpers.

$$C_6H_4<\begin{matrix}OCOCH_3\\COOCH_3\end{matrix}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	29	Linker Ischiadicus	24,5
Einstäuben				
10		10		10

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	22
Einstäuben		
10		8

Substanz, ins Auge eines Kaninchens eingebracht, erzeugt diffuse Trübung der Cornea nebst starker Conjunctivitis.

XX und XXI sind Derivate der p-oxybenzoësäure.

XX. Acetyl-p-oxybenzoësäureäthylester.

$$C_6H_4<\begin{matrix}COOC_2H_5\\O\text{-}CO\text{-}CH_3\end{matrix}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	22	L. Plexus brachialis	21
Einstäuben				
15		16		16
Einstäuben				
25		9		9

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0		33
Einstäuben		
30		25
Einstäuben		
45		18

Die anästhesierende Wirkung ist nicht sehr constant, ausserdem reizt die Substanz.

XXI. Benzoyl-p-oxy-benzoësäureäthylester.

$$C_6H_5<\begin{matrix}COOC_2H_5\\OCOC_6H_5\end{matrix}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	21	L. Plexus brachialis	25
Einstäuben 15		17		21
Einstäuben 25		20		20

Das Mittel ist also unwirksam; ausserdem tritt auch bei diesem Präparat eine starke Reizwirkung auf.

Es folgen 2 Jodderivate der Salicylsäure. Beide sind unwirksam, ausserdem besitzt XXIII eine ausgesprochene Reizwirkung.

XXII. Acetyldijodsalicylsäureäthylester.

$$C_6H_2I_2<\begin{matrix}OCOCH_3\\COOC_2H_5\end{matrix}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	34	Linker Ischiadicus	28
Einstäuben 30		34		26
Einstäuben 45		30		26

Substanz völlig unwirksam. Die Musculatur, auf welche die Substanz gebracht wird, färbt sich schwarz und nimmt einen stark verätzten Character an.

XXIII. Dijodsalicylsäuremethylesterjodid.

(Constitution nicht sicher).

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	21,0
Einstäuben 30		22,0
Einstäuben 60		21,0

Substanz völlig unwirksam.

XXIV.

Zu den Salicylderivaten gehört noch Präparat XXIV, das *Paratoluolsulfurylgaultcriaöl* von der Formel:

$$[1]CH_3C_6H_4SO_2[4]SO_2[1]OC_6H_4[2]CO_2C_6H_3$$

Es ist völlig unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	27	Linker Ischiadicus	27
Einstäuben				
10		25		20
Einstäuben				
25		27		23

d) DERIVATE DER ANISSÄURE.

XXV und XXVI sind Derivate des Methylaethers der p-oxybenzoësäure: der Anissäure. XXV ist gut wirksam, reizt jedoch stark; XXVI ist unwirksam.

XXV. Dimethylaminoanissäuremethylester.

$$C_6H_3 \begin{cases} COOCH_3 \\ OCH_3 \\ N(CH_3)_2 \end{cases}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	31
Eingiessen		
30		11
		(N. sieht glasig aus).
0	Rechter Ischiadicus	25
Eingiessen		
15		11
		(Nerv und Muskulatur sehen geätzt aus).

XXVI. Trimethylaminoanissäurebetaïn.

$$C_6H_4 \begin{cases} CO - O \\ OCH_3 \quad | \\ N(CH_3)_3 \end{cases}$$

Die Substanz ist unwirksam.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	33	Linker Ischiadicus	28
Aufstreuen				
40		31		32
Aufstreuen				
60		28,5		31

e) DERIVATE DER M-OXYBENZOËSÄURE.

XXVII. Acetyl-m-oxybenzoësäureäthylester.

$$C_6H_4 \begin{cases} COOC_2H_5 \\ OCOCH_3 \end{cases}$$

Das Präparat ist ganz gut wirksam, jedoch tritt sofort nach dem Auftragen der Substanz eine starke Verätzung der Musculatur auf.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	24	Linker Ischiadicus	27
Einstäuben 10		16		13
Einstäuben 20		14		10

f) DERIVATE DER TRIOXYBENZOESÄURE.

Die Präparate XXVIII—XXX sind Derivate der Gallussäure. Sie sind sämtlich unwirksam.

XXVIII. Trikohlensäureäthylester: Gallussäuremethylester.

$$\underset{[1]}{CH_3O_2C}C_6H_2\underset{[3.4.5.]}{(OCOOC_2H_5)_3}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	33	Linker Ischiadicus	34
Einstäuben 15		27		33
Einstäuben 35		27		27

XXIX. Triacetylgallussäuremethylester.

$$\underset{[1]}{(CH_3OOC)}C_6H_2\underset{[3.4.5.]}{(OOCCH_3)_3}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	R. Plexus brachialis	25	L. Plexus brachialis	26
Einstäuben 15		19		21
Einstäuben 30		19		21

XXX. Gallamid.

$$C_6H_2\underset{[1]}{(CONH_2)}\underset{[3.4.5.]}{(OH)_3}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26	Linker Ischiadicus	26
Einstäuben 10		28		24,5
Einstäuben 20		31		27

B. — Amidobenzoësäure-Derivate.

XXXI und XXXII sind Derivate der Amidobenzoësäure.

XXXI ist gut wirksam und reizt ausserdem nicht; es wurde daher als brauchbar befunden und unter dem Namen « Anästhesin » in die Praxis eingeführt.

XXXII ist meist gut wirksam, steht jedoch hinter XXXI zurück; auch ist die Reizwirkung nicht mit Sicherheit auszuschliessen.

XXXI. Amidobenzoësäureäthylester *(Anästhesin)*.

$$C_6H_4 \begin{matrix} \diagup COOC_2H_5 \\ \diagdown NH_2 \end{matrix}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	Linker Ischiadicus	21,5	Rechter Ischiadicus	26
Einstäuben				
15		11		8

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	Linker Ischiadicus	23,5
Einstäuben		
15		8

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	R. Plexus brachialis	19,5	L. Plexus brachialis	20,5
Einstäuben				
60		10,0		10,5

Substanz, die ins Auge gebracht wird, lässt das Auge völlig reizlos.

XXXII. Amidophthalsäurediäthylester.

$$C_6H_3 \begin{matrix} \diagup (COOC_2H_5)_2 \\ \diagdown NH_2 \end{matrix}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	R. Plexus brachialis	24	L. Plexus brachialis	21
Einstäuben				
15		14		12
Einstäuben				
25		14	--	12

Bei der Prüfung auf Reizwirkung verursachte die Substanz eine starke Conjunctivitis, liess den Bulbus jedoch intact.

C. — Zimmtsäure-Derivate.

Die Präparate XXXIII und XXXIV besitzen zwar eine ausreichende anästhesierende Kraft, jedoch tritt bei beiden die Wirkung auf den Nerv oft nur sehr langsam auf, und so sind die Präparate für die Praxis nicht brauchbar.

XXXIII. Meta-Amidozimmtsäuremethylester.

$$C_6H_4 <^{CH=CH-COOCH_3}_{NH_2}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	L. Ischiadicus	24,5
Einstäuben 3o		22
Einstäuben 6o		23,5
Einstäuben 9o		24,5 aufgiessen von Wasser
1o5		15

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	R. Ischiadicus	26,o
Einstäuben 35		19,5
Einstäuben 6o		15
Einstäuben 1o5		1o

XXXIV. Cinamenylacrylsäuremethylester.

$$C_6H_5CH=CH-CH=CH-COOCH_3$$

Zeit (in Min)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
o	Rechter Ischiadicus	23,5	Linker Ischiadicus	25
Einstäuben 25		18,o		18,5
Einstäuben 55		19,o		21,o
Einstäuben 8o		1o,o		12,o

D. — Anderweitige benzoylierte Verbindungen.

XXXV stammt aus der Gruppe der Terpene und stellt eine Benzoylierung der als Anästheticum bekannten Menthols dar; XXXVI ist ein benzoyliertes Derivat der Weinsäure. Beide Präparate sind unwirksam.

XXXV. Benzoyl-Menthol.

$C_{10}H_{19}O—COC_6H_5$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	L. Plexus brachialis	28	R. Plexus brachialis	29
Einstäuben				
15		26		30
Einstäuben				
40		25,5		25,5

XXXVI. Dibenzoylweinsäureanhydrid.

$$\begin{matrix} CH(O\text{-}COC_6H_5)—CO \\ | \\ CH(O\text{-}COC_6H_5)—CO \end{matrix} \Big> O$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26	Linker Ischiadicus	27
Einstäuben				
20		25		30
Einstäuben				
40		27		31

Präparat XXXVII ist ein benzoylierter Harnstoff.

XXXVII. Benzoylharnstoff.

$$CO \begin{matrix} \diagup NHCOC_6H_5 \\ \diagdown NH_2 \end{matrix}$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	32	Linker Ischiadicus	32
Einstäuben				
7		32		26
Einstäuben				
22		31		28

Das Präparat ist demnach unwirksam.

Das folgende Präparat ist ein benzoyliertes Toluolderivat.

XXXVIII. Benzoylparatoluolsulfamid.

$$[1]CH_3 \quad \underset{[4]}{} SO_2N—COC_6H_5 \atop \diagdown H$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	27	Linker Ischiadicus	30
Einstäuben				
10		25		24
Einstäuben				
20		36		28

Im Anschlusse hieran sei das Prüfungsergebnis eines anderen (nicht benzoylierten) Toluolderivates mitgeteilt.

XXXIX. Diäthylglycocollparatoluolsulfamid.

$$CH_3C_6H_4SO_2-NH-OCCH_2N(C_2H_5)_2$$

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	28	Linker Ischiadicus	28
Einstäuben				
10		28		28
Einstäuben				
20		28		27,5

Die Präparate sind also unwirksam.

G. — Amidine.

Es schliessen sich die Präparate XL—XLIV an; es sind dies Amidine.

Nachdem FILEHNE zu Anfang der 90er Jahre im hiesigen Institut in nicht veröffentlichten Versuchen die lokalanästhesierende Kraft einiger Amidine festgestellt hatte, prüfte HEINZ zuerst aus dieser Reihe das Aethenylamidin und Benzamidin, die jedoch keine anästhesierende Wirkung zeigten. Er fand dann unter den Körpern dieser Reihe einen wirksamen, das salzsaure p. Diäthoxyäthenyldiphenylamidin, das von TÄUBER dargestellte Holocain von der Constitution:

$$CH_3C\begin{matrix}\nearrow N-C_6H_4OC_2H_5 \\ \searrow NH-C_6H_4OC_2H_5\end{matrix}$$

Die Prüfungsresultate von 5 weiteren Amidinpräparaten, unter denen sich 1 Holocainderivat befindet, sind in folgendem zusammengestellt.

XLI, XLIII und XLIV wirken in Lösungen weit besser als in Substanz, XLII ist auch als Substanz gut wirksam.

XL. Salzsaures Amidin

wahrscheinlich von der Formel

$$C_6H_5N=C\begin{matrix}\diagup C(H_2)\diagdown \\ \diagdown C(H_2)\diagup\end{matrix}C-NC_6H_5$$

Das Präparat ist in Wasser unlöslich, daher konnte es nur in Substanz geprüft werden.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	24	Linker Ischiadicus	24
Einstäuben				
10		22		19
Einstäuben				
20		9		9

Gleichzeitig wird Substanz ins l. Auge gebracht; letzteres wird zugenäht. 25 Minuten nach dem letzten Einstäuben brechen plötzlich Krämpfe aus, die den Typus der bei Holocain beobachteten tragen.

Die Pupillen sind dabei stark erweitert. 90 Minuten nach Ausbruch der Krämpfe erfolgt Exitus.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	29	Linker Ischiadicus	17
Einstäuben				
8		9		23
Einstäuben				
15				9

Substanz wird in den Conjunctivalsack gebracht; dieser wird zugenäht. Am nächsten Tage findet sich starke Eiterung aus dem Conjunctivalsack und eine mittelestarke Trübung der ganzen Cornea vor:

Das Präparat ist also wirksam, ist jedoch infolge seiner starken Gift- und Reizwirkung nicht gebrauchsfähig.

XLI. Salzsaures Amidin aus Diäthylglycocoll- metamido- zimmtsäure-methylester.

$$\left((C_2H_5)_2N\text{-}CH_2C\begin{matrix} \nearrow NC_6H_4-CH=CH-COOCH_3 \\ \searrow NHC_6H_4-CH=CH-COOCH_3 \end{matrix}\right) HCl$$

Das Präparat ist zwar sehr gut wirksam, sogar schon in schwächeren Lösungen, ist aber infolge seiner starken Giftigkeit nicht brauchbar.

1 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	22,6
Einpinseln		
1		17,0
Einpinseln		
10		13,0
Einpinseln		
10		7

5 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	26,5
Einpinseln 1		22
Einpinseln 2		

Sensible Reizung bei 9 nicht mehr erzielbar; motorische erfolgt bei 15—17.

10 % Lösung.

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	25,5
Einpinseln und Eingissen 5		23,5
Einpinseln und Eingissen 8		

Sensible Reizung bis 8 nicht erzielbar, motorische erfolgt bei 12.

XLII. Salzsaures Benzamidin.

$$\left(C_6H_5C\begin{matrix}\diagup NH \\ \diagdown NH_2\end{matrix}\right) HCl$$

Das Präparat ist im Verhältnis zu seiner Giftigkeit zu schlecht anästhesierend wirksam, da erst bei 20 % Lösungen die Wirkung ausreichend ist.

A) *in Substanz.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	34	Linker Ischiadicus	31
Einstäuben 15		9 (Kein Schmerz)		9 (Kein Schmerz)
0	Rechter Ischiadicus	31	Linker Ischiadicus	31
Aufschütteln 10		21		29
Aufschütteln 22		9 (Kein Schreien)		9

B) *Lösung. 20 %.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	28
Einstäuben 15		18
Einstäuben 40		9

Bei 2, 3, 4 und 10 % Lösungen ist die anästhesierend Wirkung bedeutend herabgesetzt.

Die folgenden Holocainpräparate sind in Substanz unwirksam. Die Lösungen wären brauchbar, da sie relativ gut anästhesieren und wenig giftig sind, wenn nicht der Nachteil vorhanden wäre, dass die Präparate nur mit freiem Alkali in Lösung zu halten sind.

XLIII. Holocainsulfosäure.

$$CH_3-C \genfrac{}{}{0pt}{}{\nearrow N-C_6H_4OC_2H_5}{\searrow NH-C_6H_3OC_2H_5(SO_3H)}$$

A) *als Substanz.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	27,5
Einstäuben		
30		27
Einstäuben		
50		27
Einstäuben		
65		27
Einstäuben		
120		28

B) *als Lösung. 1 %.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	28,5
Einstäuben		
15		14
Einstäuben		
75		15
Einstäuben		
135		17

XLIV. Natriumsalz der Holocainsulfosäure.

A) *als Substanz.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Linker Ischiadicus	25
Einstäuben		
20		21

B) *als Lösung. 2 %.*

Zeit (in Min.)	Gereizter Nerv	Rollen-Abstand
0	Rechter Ischiadicus	28,5
Eingissen		
2		21,5
Eingissen		
4		26,0
Eingissen		
15		10,0

Anhangsweise seien hier einige neuerdings im hiesigen Institute angestellte Versuche über die Giftigkeit des salzsauren Holocains erwähnt. Der erste Untersucher dieser Substanz, HEINZ, hatte vor der subcutanen Anwendung der grossen Giftigkeit wegen gewarnt. Wie aus der Litteratur ersichtlich, wird es aber besonders von amerikanischen Augenärzten häufig zu subconjunctivalen Injectionen verwendet, ohne dass bei dieser Anwendungsweise Vergiftungen berichtet werden.

Das Resultat der an Hunden und Kaninchen angestellten Versuche war: Die *toxische* Dosis für Kaninchen liegt zwar — wie auch HEINZ seiner Zeit am angegebenen Orte fand — zwischen 0,01 und 0,02; die *tödliche* Dosis liegt dagegen unverhältnismässig höher. So überstand z. B. ein Kaninchen von 1600 gr. eine Vergiftung mit 0,1 gr. und erlag erst einer Dosis von 0,2 gr. Ein Hund von 12 kgr. zeigte auf eine Dosis von 0,05 gr. subcutan keinerlei Vergiftungserscheinungen; erst bei 0,1—0,15 gr. brachen starke Krämpfe aus, von denen aber sich das Tier nach Verlauf von 1 Stunde erholte. Ein anderer Hund von 8 kgr. Gewicht bekam auf 0,18 gr. sehr heftige Krämpfe, die mehrere Stunden anhielten; dann war das Tier vollkommen normal.

Diese an Hunden gewonnenen Resultate, bei denen — wie gesagt — Dosen von 0,18 gr. noch nicht zum Tode führten, erscheinen bemerkenswert in Hinsicht auf die geringe Menge (0,01 gr.), die bei Operationen am Auge benötigt wird.

Schlussbemerkungen.

Ueberblicken wir die Reihe der untersuchten Substanzen, so sehen wir, dass nur eine ganz geringe Anzahl für praktische Zwecke geeignet ist. Ein grosser Teil unter ihnen entfaltet zwar eine hinreichende anästhesierende Wirkung, doch sind sie aus einem andern Grunde nicht brauchbar. Wie oben gesagt, war der grösste Nachteil, der sich bei der Anwendung des sonst so brauchbaren Orthoforms herausstellte, der, dass diese Substanz eine erhebliche Reizwirkung hatte. Bei den erwähnten gut

anästhesierenden Substanzen war diese Reizwirkung mit Ausnahme von einigen wenigen durchwegs vorhanden oder wenigstens nicht mit Sicherheit auszuschliessen, so dass sie für die Praxis nicht verwendbar erschienen.

Versuchen wir für diese gemeinsame (unerwünschte) Eigenschaft eine Erklärung zu finden, so sehen wir, dass alle Körper, die reizend wirken, in ihrer Formel eine Hydroxylgruppe am Benzolkern entweder frei oder substituiert (z. B. Aspirinester) enthalten, und dass alle nicht reizenden Körper diese Gruppe nicht enthalten. Sonach scheint die Hydroxylgruppe die Reizwirkung zu bedingen.

Dieser Gedanke erscheint um so plausibler als auch für andere toxische Wirkungen die Körper der Benzolreihe durch Einführung eines Hydroxyls reactionsfähiger und damit wirksamer werden.

Eine weitere Stütze hat diese Anschauung in dem gleichen Character, den die Reizung (Aetzung) in allen Fällen hatte : Ueberall näherte sich die Gewebsveränderung dem Typus der durch Säureeinwirkung bedingten. Und eine derartige Wirkung ist selbst bei schwer löslichen Präparaten leicht verständlich, wenn man bedenkt, dass eine Aufschüttelung des scheinbar unlöslichen Orthoforms mit Wasser nach kurzem Stehen sauer reagiert.

Sodann möchte ich noch auf einen weiteren Gesichtspunkt hinweisen, der sich bei näherer Betrachtung der Versuchsresultate ergab.

Es ist dies die in unseren Beobachtungen gefundene Thatsache, dass ein Körper, der eine Combination von mehreren für sich allein gut anästhetisch wirksamen Substanzen darstellt, nicht etwa eine erhöhte anästhesierende Kraft besitzt. Im Gegenteil war diese noch vermindert oder sogar erloschen.

Wir sehen dies zum Beispiel beim m-Amido-p-oxybenzoësäure-methylesther und Methenyl- bis- m- amido- p- Oxybenzoësäuremethylester. Während ersterer ein gut wirksamer Körper ist, ist das Methenyl- bis-Orthoform-neu, trotzdem es doch seiner Zusammensetzung nach Anspruch auf erhöhte Wirkungskraft haben könnte, ein absolut unwirksames Präparat.

Aehnlich liegen die Verhältnisse beim Benzoyl-Menthol ! Das Menthol ist als wisksam bekannt. Benzoyliert man es nun, so wäre nach den eingangs erwähnten Erwägungen vielleicht zu erwarten gewesen, dass es besser wirksam sein würde als die Ausgangssubstanz. Doch war dies nicht der Fall, wie die oben erwähnten Protocolle zeigen.

Betrachtet man die hier behandelten Substanzen hinsichtlich ihrer Allgemeinwirkung, so findet man, dass diese recht wenig in Betracht

kommt, da die meisten untersuchten Körper unlöslich und schlecht resorbierbar sind. Erst bei den löslichen Substanzen kann demnach die Frage der Allgemeinwirkung in den Vordergrund treten. Es haben nun die klinischen Untersuchungen ergeben, dass auch lösliche hierher gehörige Verbindungen, wie z. B. das von einigen Klinikern verwendete salzsaure Salz des m-Amido-p-oxybenzoësäuremethylesters (Orthoform-neu) so gut wie ungiftig sind. Anders verhalten sich dagegen die Amidine, die meist gut löslich und sehr giftig sind (Krämpfe, hämorrhagische Nephritis). Die Giftigkeit dieser Körper ist so gross, dass sogar einige ihrer *unlöslichen* Verbindungen (wie z. B. Präparat XL) zu Vergiftungen führten, nachdem eine kleine Menge davon in eine frische Wunde eingebracht war. Es hatte also die geringe gelöste und resorbierte Menge genügt, um Krämpfe auszulösen.

1902, Vol. X. — J. F. HEYMANS. Marcel von Nencki (1 pl.), p 1. — WALTHER FÜNFSTÜCK, Versuch einer physikalischen Biologie mit besondrer Berücksichtigung der Giftwirkung und des Giftschutzes, p. 25. — H. v. TAPPEINER, Ueber die Wirkung der Mucilaginosa, p. 67. — M. LAMBERT, Sur les propriétés physiologiques de l'ibogine (8 fig.), p. 101. — ALBERT KEIL, Ueber die sogenannte körnige Entartung der roten Blutkörperchen bei Vergiftungen, p. 121. — EDUARD FRHR. V. VIETINGHOFF-SCHEEL, Zur Giftwirkung des neutralen citronensauren und weinsauren Natriums und über ihren Einfluss auf die Blutgerinnung und die Kaseingerinnung mit Lab, p. 145. — EMANUEL FORMANEK, Ueber die Einwirkung des Cholinchlorids auf den Blutkreislauf, p. 177. — JULIUS VOGEL, Ueber die Wirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen bei Hühnern, p. 187. — A. JODLBAUER, Die Wirkung der Bittermittel im Dünndarm, p. 201. — WALTHER FÜNFSTÜCK, Versuch einer physikalischen Biologie mit besondrer Berücksichtigung der Giftwirkung und des Giftschutzes, p. 215. — H VAN WILDER, Influence de l'énervation vaso-motrice sur l'inflammation par brûlure, p. 241. — JEAN CH. ROUX, Recherches sur l'évolution de la méningite tuberculeuse expérimentale chez le chien (5 fig.), p. 251. — EMANUEL FORMANEK, Ueber die Einwirkung von Neurin auf den Blutkreislauf, p. 273. — G. D. SPINEANU, Recherches expérimentales sur l'aconitine amorphe (2 fig.), p. 281. — VICTOR CORBEY, Recherches sur la nature intime de la toxicité de l'acide oxalique et des oxalates (11 fig.), p. 293. — MARTIN KOCHMANN, Ueber Mischnarkosen, p. 347. — JEAN CAMUS et P. PAGNIEZ, Recherches sur les propriétés hémolysante et agglutinante du sérum humain, p. 369. — J. ALOY et E. BARDIER, Toxicologie des métaux alcalino-terreux et du magnésium (5 fig.), p. 399. — L. DE BUSSCHER, L'antidote de l'arsenic est nuisible en cas d'empoisonnement par l'anhydride arsénieux et d'une efficacité temporaire contre la Liqueur de Fowler, p. 415. — E. IMPENS, Sur la 3-Monométhylexanthine (8 fig.), p. 463. — OTTO HEUSER, Ueber die Giftfestigkeit der Kröten, p. 483.

1903, Vol. XI. — J. F. HEYMANS, Barend Joseph Stokvis (1 portrait), p. 1. — CARL LOWIN, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (I. Teil), p. 9. — SAMUEL AMBERG, Ueber die Toxicität des wirksamen Princips der Nebennieren (3 Curven), p. 57. — LUCIEN VAN DEN BULCKE, Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale chez le lapin (4 fig.), p. 101. — HANS GEORG HAUPT, Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung (mit einer Doppeltafel), p. 155. — EUGÈNE STOCKIS, Recherches expérimentales sur la pathogénie de la mort par brûlure (4 fig. et 1 planche), p. 201. — I. RONSSE et H. VAN WILDER, Variations du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine au cours de l'inanition chez le lapin (2 fig.), p. 301. — GIUSEPPE ASTOLFONI, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; Ia comunicazione (2 tav.), p. 313. — E. HÉDON et C. FLEIG, Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires (11 graph. en une planche hors-texte), p. 361. — GIUSEPPE ASTOLFONI, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; IIa comunicazione (4 tav.), p. 381. — TOKUYE KIMURA, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (2 Teil), p. 405. — PAUL HARRASS, Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide, p. 431. — PAUL MASOIN, De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme, p. 465. — WALTHER HAUSMANN, Ueber die Arsenikesser in Steiermark, p. 483.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XII, fasc. I & II.

A. J. MINNE : Etude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine (12 fig.), p. 1.

GEORG JOANNOVICS : Ueber Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsaurem und kohlensaurem Ammonium, p. 35.

HERMANN EPPENSTEIN : Ueber die angeblich regionäre Wirkung von Arzneistoffen nach Injection unter die Schläfenhaut, p. 47.

HUGO BECKER : Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate, p. 63.

MARTIN KOCHMANN : Beiträge zur Wirkung des Scopolaminum hydrobromicum, p. 99.

CARL POTOTZKY : Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica, p. 131.

Les **Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie** paraissent par fascicules, avec planches et figures intercalées dans le texte.

Six fascicules forment un volume d'environ 500 pages.

Prix du volume : **18** francs pour la Belgique, **20** francs pour l'étranger.

Les auteurs reçoivent 50 tirés à part.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction à E. GLEY, Paris, rue monsieur le Prince, 14, ou à J. F. HEYMANS, Gand (Belgique), boulevard des Hospices, 7.

IMPRIMERIE G. EYLENBOSCH, VIEUX BOURG, GAND.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing,** Lyon; **E. Behring,** Marbourg; **C. Binz,** Bonn; **A. de Bókay,** Budapesth; **Ch. Bouchard,** Paris; **L. Brieger,** Berlin; **V. Cervello,** Palerme; **A. R. Cushny,** Ann Arbor; **J. Denys,** Louvain; **P. Ehrlich,** Francfort; **W. Filehne,** Breslau; **Th. R. Fraser,** Edimbourg; **J. Geppert,** Giessen; **P. Giacosa,** Turin; **E. Gley,** Paris; **F. Henrijean,** Liége; **J. F. Heymans,** Gand; **R. Kobert,** Rostock; **T. Lauder Brunton,** Londres; **R. Lépine,** Lyon; **O. Liebreich,** Berlin; **R. Paltauf,** Vienne; **J. Pohl,** Prague; **G. Pouchet,** Paris; **J. L. Prevost,** Genève; **E. Roux,** Paris; **H. v. Tappeiner,** München; **E. Van Ermengem,** Gand.

VOLUME XII, FASCICULE III & IV.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1903.

Table des matières des volumes antérieurs.

1901, Vol. VIII. — J. F. HEYMANS et PAUL MASOIN, Sur la rapidité de l'absorption intracellulaire des nitriles malonique et pyrotartrique après injection intraveineuse, p. 1. — JINNOSUKE ISUZUKI, Beitrag zur Tetanusantitoxintherapie bei Thieren und beim Menschen, p. 19 — C. LEVADITI, Experimentelle Untersuchungen über die Nekrose der Nierenpapille (1 Taf.), p. 45. — OTTO LOEWI. Pharmakologische Untersuchungen über Anagyrin, p. 65. — E. IMPENS, Le Chlorétone, p. 77. — ERNEST F. BASHFORD M. B. CH. B., Ueber Blutimmunität, p. 101. — C. H. L. SCHMIDT, Ueber Jodoformnachweis und Jodoformzersetzung, p. 111. — FRITZ ALTENBURG, Einige Versuche über die Umwandlung des Jodoforms in freies Jod, p. 125. — K. DMITRIEVSKI, Influence des injections repétées des toxines sur l'élimination de l'azote, des phosphates et des chlorures, p. 151. — LADISL. HASKOVEK, Weitere Beitrage zur Lehre von der Wirkung des Thyreoidalen-Saftes auf das Centralnervensystem, p. 167. — C. H. L. SCHMIDT, Nachweis des Jodoforms neben einigen bekannten organischen Jodverbindungen, p. 187. — JULES REHNS, D'une nécrose typique de la papille renale déterminée par la tétrahydroquinoléine et certains de ses dérivés, p. 199. — JULES REHNS, Contribution à l'étude des muscles privilégiés quant à l'oxygène disponible, p. 203. — HEINRICH SINGER, Ueber die Harngiftigkeit, p. 207. — EDUARD FRHR. VON VIETINGHOFF-SCHEEL, Ein Beitrag zur experimentellen Erforschung der Wirkung und des physiologisch-chemischen Verhaltens der Oxalsäure und ihrer neutralen Natriumsalzes (Taf. I), p. 225. — EDMOND BUFFA, La résistance des globules rouges du sang. — Une nouvelle méthode pour la mesurer (2 fig.), p. 291. — MARCEL MONIER, Recherches sur le traitement de la tuberculose par le suc de viande crue ou zomothérapie, p. 303. — ERNEST F. BASHFORD, Untersuchungen über das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Morphin (1 Fig. und Taf. I), p. 311. — JULIUS C. ROTHBERGER, Ueber die Kreislaufsverhältnisse bei der Phosphorvergiftung, p. 353. — E. HEDON, Sur l'hémolyse par les glycosides globulicides, et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent, p. 381. — AUGUSTE PETTIT, Altérations rénales consécutives à l'injection de sérum d'anguille et de congre (Pl. I), p. 409. — SOPHIE HORNSTEIN, Ueber das Calciumsuperoxyd (Gorit) und seine therapeutische Anwendung, p. 429. — J. POHL, Ueber Blutimmunität, p. 437. — C. BINZ, Ueber das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Morphin, p. 449. — HENRI ANTEN, Recherches sur l'action diurétique de la caféine et de la théobromine (Pl. I, et 4 fig.), p. 455. — HERM. HILDEBRANDT, Ueber einige Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, physiologischer Wirkung, Schicksal im Thierkörper, p. 499.

1901, Vol. IX. — E. IMPENS, Contribution à l'étude des préparations solubles de la théobromine, p. 1. — ANTONIO BRINDA, Sull'azione respiratoria della morfina e di alcuni suoi succedanei, p. 63. — J. F. HEYMANS et A. VAN DE CALSEYDE, Sur la prétendue désintoxication du cyanure de potassium par la morphine, et de la morphine par le permanganate de potassium, p. 93. — C. H. L. SCHMIDT, Jod und Jodoform, ihr Verhalten zu Eiweiss, p. 107. — FRANZ BANNES, Das Wesen der genuinen und künstlichen Vogelgicht und deren Beziehungen zur Arthritis urica des Menschen (4 Fig.), p. 123. — ARTHUR R. CUSHNY and BERT. K. VAN NATEN, On the action of Caffeine on the mammalian heart (I pl.), p. 169. — ALB. ROBIN et MAUR. BINET, La prophylaxie de la tuberculose pulmonaire par la connaissance de son terrain, p. 181 — L. CAMUS, Recherches sur l'action cardiaque du Poison des Moïs (28 fig.), p. 191. — V. CERVELLO, Sur le mécanisme de l'action de l'igazol (4 fig.), p. 217. — ALFRED SIEGFRIED, Ein Beitrag zur Kenntnis des physiologisch-chemischen und pharmakologischen Verhaltens des kieselsauren Natriums, des Kieselfluornatriums und des Fluornatriums, p. 225. — W. ELLRAM, Ueber das Cinchonamin, p. 289. — J. HÜBNER, Zur Pharmakologie des K balts mit besonderer Berücksichtigung seiner Verwendung bei Blausäurevergiftung, p. 339. — F. IMHOFF, La diazoréaction d'Ehrlich dans la tuberculose expérimentale (1 pl.), p. 359. — E. HÉDON, Sur l'hémolyse par les glycosides globulicides et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent (2e mémoire), p. 393. — H. WENDELSTADT, Ueber einen Antikörper gegen Blutegelextract, p. 407. — EDMOND BUFFA, Note sur un nouveau cytomètre, p. 423. — J. HONDA, Vergleichende Untersuchung uber den Empfindlichkeitsgrad der Frösche und Kröten gegen einige Gifte, p. 431. — C. BINZ und P. GERLINGER, Die Reduktion des Natriumnitrats im Tierkörper, p. 441. — E. F. BASHFORD, Ueber Blutimmunität, p. 451. — VINCENZO TRAINA e GAETANO GRANOZZI, Influenza di alcune inalazioni medicamentose sulle funzioni delle respirazione e della circolazione sanguigna, p. 471. — EMANUEL FORMANEK, Ueber die Einwirkung des Tetramethylammoniumchlorids auf den Blutkreislauf, p. 483. — EDMOND BUFFA, Essai d'urologie syphilitique, p. 495. — J. POHL, Erklärung an Dr E. F. Bashford, p. 505.

Travail du laboratoire des travaux bactériologiques et chimiques de la clinique chirurgicale de l'Hôpital « La Charité ».
Professeur : P. Tillaux.

Action de divers poisons sur les animaux hibernants (hérissons). Variabilité et spécificité des effets des substances toxiques

PAR

M. JOSEPH NOÉ,
Chef adjoint de Laboratoire à la Faculté de médecine de Paris.

La vie des mammifères hibernants est caractérisée par un périodisme saisonnier dont nous avons étudié un certain nombre de manifestations importantes dans le cours de ces deux dernières années. On en trouvera le résumé succinct dans une série de communications que nous avons présentées depuis le 23 novembre 1901 à la *Société de Biologie* et dont notre thèse de doctorat en médecine(1) ne constitue que le développement.

Ces recherches qui ont eu pour point de départ un insectivore hibernant, le *hérisson*, que nous avons assez facilement à notre disposition, nous ont naturellement amené à envisager la valeur et les variations de sa résistance aux substances toxiques.

Dans le cas particulier de cet animal, cette question est évidemment du plus haut intérêt, car on connait l'état réfractaire qu'il possède à l'égard de certains poisons et dont l'étude a attiré, dans ces derniers temps, l'attention d'un certain nombre de physiologistes.

Cet état réfractaire a été bien reconnu surtout pour les venins et les toxalbumines et pour la cantharidine. Il a été en particulier démontré par

(1) J. Noé : *Recherches sur la vie oscillante; essai de biodynamique.* Thèse de la Faculté de médecine de Paris, 15 juillet 1903; librairie Alcan.

PHISALIX et BERTRAND (1) pour le venin de vipère, par PHISALIX pour celui du crapaud, par Mme PHISALIX (2) pour celui de la salamandre, par CAMUS et GLEY (3) pour le sérum d'anguille, par CALMETTE et DELÉARDE (4) pour l'abrine, par PHISALIX (5) pour l'infection tuberculeuse.

CAMUS et GLEY (6) ont même constaté que cette résistance de l'organisme se manifestait dans ses cellules, considérées isolément. En effet, tandis que le sérum d'anguille exerce une action globulicide intense sur le lapin, les hématies du hérisson possèdent une extrême résistance.

On a donné de cette si curieuse immunité relative des explications diverses. On a d'abord pensé qu'elle était en relation étroite avec la nourriture spéciale de l'animal et qu'elle pouvait résulter de l'accoutumance graduelle, déterminée par l'ingestion habituelle de proies venimeuses. Telle est l'hypothèse soutenue en particulier par HARNACK (7); mais elle a été refutée par LEWIN (8), car nombre de mammifères et d'oiseaux peuvent manger impunément des ophidiens sans pour cela contracter aucune immunité à l'égard de leur venin, introduit par la voie stomacale.

Récemment encore, METCHNIKOFF (9) soutenait une opinion de même ordre. « L'immunité naturelle du hérisson, dit-il, serait plutôt naturellement acquise que véritablement naturelle. Le hérisson, faisant la chasse à toutes sortes d'animaux de petite taille, trouverait souvent l'occasion d'être mordu par des vipères et acquerrait ainsi son immunité contre le venin. Dans ces conditions, on conçoit facilement que le sang de cet insectivore soit en état de développer une propriété antitoxique spécifique. »

---

(1) PHISALIX et BERTRAND : Société de Biologie, 27 juillet 1895, et Bulletin du Muséum d'histoire naturelle de Paris, 1895.

(2) Mme PHISALIX : *Recherches embryologiques, histologiques et physiologiques sur les glandes à venin de la salamandre terrestre.* Thèse de la Faculté de médecine de Paris, 20 juin 1900.

(3) CAMUS et GLEY : *Toxicité du sérum d'anguille.* Société de Biologie, 29 janvier 1898.

(4) CALMETTE et DELÉARDE : *Toxines non microbiennes.* Annales de l'Institut Pasteur, décembre 1896.

(5) PHISALIX : *Résistance du hérisson à la tuberculose humaine.* Société de Biologie, 28 juillet 1900.

(6) CAMUS et GLEY : *De l'action destructive d'un sérum sanguin sur les globules rouges d'une autre espèce animale. Immunisation contre cette action.* Académie des sciences de Paris, 31 janvier 1898.

(7) HARNACK : Pharmaceutische Zeitung, 21 déc. 1892; Naturwissenschaftliche Wochenschrift, 1893, nº 26; Deutsche medicinische Wochenschrift, 24 novembre 1898.

(8) LEWIN : *Immunité du hérisson à l'égard du venin de vipère.* Deutsche medicinische Wochenschrift, 6 octobre 1898, nº 40, p. 629.

(9) METCHNIKOFF : *Immunité dans les maladies infectieuses.* Chapitre XI, page 355. — Paris, Masson, 1901.

La même objection de Lewin persiste, et d'autre part nous ferons remarquer que le fait, signalé par Camus et Gley, de l'immunité du hérisson vis-à-vis du sérum d'anguille prouve que l'introduction de venin n'est pas nécessairement l'origine de la propriété antitoxique.

Il faut donc chercher ailleurs que dans les blessures ou l'absorption de nourriture venimeuse la source de l'immunité naturelle.

Les travaux de Phisalix et Bertrand(1) nous ont singulièrement éclairé à cet égard, le jour où, découvrant la présence du venin de sang, ils ont pu faire intervenir la notion de sécrétion interne de glandes venimeuses et démontrer dans le sang l'existence d'une substance immunisante.

Ne tenant pas compte de la notion de toxicité de sang, révélée par ces auteurs, Lewin a conclu de ses expériences que le hérisson, aussi bien à l'état normal qu'après traitement par le venin de vipère, ne possèderait dans son sang aucune matière capable de protéger les autres animaux contre les funestes effets de ce poison, et par suite, que son immunité proviendrait non pas d'une propriété antitoxique des humeurs, mais bien de l'état réfractaire des tissus.

A supposer que l'interprétation de Lewin soit vraie, la preuve qu'il en a donnée est entachée d'erreur.

De leurs expériences sur l'abrine, Calmette et Deléarde(2) concluent également : « que l'état d'immunité naturelle à l'égard des toxines n'implique nullement l'existence, dans le sang des animaux réfractaires, de substances antitoxiques spécifiques, et que ces substances, lorsqu'elles existent, ne sont jamais assez actives pour expliquer l'immunité relativement solide dont jouissent ces animaux », enfin : « 1° que la fonction antitoxique est indépendante de l'immunité, puisque celle-ci peut exister alors que la fonction antitoxique ne se manifeste pas; 2° que les deux sortes d'immunité, naturelle et acquise, sont la résultante d'une propriété spéciale des cellules ».

Ces résultats sont plutôt d'ordre négatif. Mais les intéressants travaux de Camus et Gley(3) ont fourni une contribution plus positive à l'éclaircissement de cette question, en montrant que la résistance des hématies du hérisson à l'égard du sérum d'anguille était spécifique et appartenait

(1) Phisalix et Bertrand : Loc. cit.

(2) Calmette et Deléarde : Loc. cit.

(3) Camus et Gley : Académie des sciences de Paris, 31 janvier 1898, et Arch. int. de Pharmacodynamie, tome 5, 1898.

à un mode d'immunité parfaitement défini qu'ils ont appelé *cytologique* (immunité *histogène* de BEHRING).

Si nous possédons des données suffisantes au sujet de la résistance du hérisson aux toxalbumines, il n'en est pas de même en ce qui concerne les poisons chimiques mieux définis.

Néanmoins, elle a été bien reconnue par LEWIN (1) pour la *cantharidine*, et on a reproduit pour l'expliquer les mêmes opinions que pour le venin de vipère. La tolérance a été également revendiquée au commencement du siècle dernier par OKEN pour l'opium, l'acide prussique, l'arsenic et le sublimé, et récemment encore par HARNACK (2) pour les combinaisons cyanogénées. Mais ces diverses substances ont été reconnues toxiques à doses suffisantes. Il faut dire cependant que la dose toxique minima n'a pas été recherchée, et c'est cette détermination que nous avons faite et qui donne un certain intérêt à notre travail.

Les documents de cet ordre manquent non-seulement pour le hérisson mais encore pour les autres mammifères hibernants. Il nous a été jusqu'à présent impossible de remplir ce desideratum, et nos recherches ont dû se borner au hérisson.

Nous nous sommes donc demandé si cet insectivore présente l'état réfractaire envers les poisons bien définis comme envers les venins et les toxalbumines. On sait en effet que les recherches modernes tendent à établir une distinction entre ces deux catégories des substances, au point de vue de leur réaction avec l'organisme. La théorie des « chaines latérales » d'EHRLICH aboutit à cette conclusion que les poisons stables, tels que les alcaloïdes, différeraient des toxines en ce que leur rapport avec les parenchymes, loin de consister dans de vraies combinaisons chimiques, se rapproche plutôt des phénomènes de dissolution (starre lösung, solution solide). Ces poisons seraient dépourvus d'affinité vis-à-vis des tissus et, par suite, impropres à la formation d'antitoxines.

Nos recherches n'ont pas eu pour but le contrôle de ces hypothèses. Elles ont été plus modestes et se sont bornées à établir la comparaison entre la résistance d'un animal refractaire aux venins et toxines, et celle d'autres espèces sensibles à leur influence. Nous avons pour cela déterminé la dose toxique minima d'un certain nombre de substances, et bien que nous soyons encore loin d'avoir rempli notre programme, nous avons pensé qu'il était bon de réunir les résultats que nous avons acquis jusqu'ici.

---

(1) LEWIN : Deutsche medic. Wochens., 16 juin 1898, nº 24, p. 273.

(2) HARNACK : Loc. cit.

Nos recherches sur la vie oscillante nous ayant montré les variations régulières qui surviennent, corrélativement aux changements de saison, dans les processus nutritifs et dans la résistance à la nutrition, nous nous sommes aussi proposé de comparer à divers mois de l'année la résistance aux toxiques, et nous avons pu acquérir quelques notions précises et importantes sur la variabilité de l'organisme à ce point de vue.

Nous avons eu soin également de suivre la marche de certains effets physiologiques, de façon à pouvoir apprécier, dans une certaine mesure, les variations de la sensibilité fonctionnelle.

L'ensemble de nos recherches nous à permis de mettre en relief l'importance de la notion de spécificité, et la discordance qui existe souvent entre l'action toxique et les effets physiologiques. L'animal le plus résistant est parfois le plus sensible à ces effets, de sorte qu'on ne doit pas conclure de la dose toxique à la dose physiologique. Ces deux données nous paraissent distinctes et répondent à un déterminisme différent, ce qui ne veut pas dire qu'elles ne puissent avoir entre elles certaines relations.

Nos injections étaient faites sous la peau des flancs, et nous devons dire, contrairement à ce que l'on pourrait croire, qu'elles sont plus commodes chez le hérisson que chez tout autre animal. Elles se trouvent, en effet, facilitées chez lui par le réflexe de l'enroulement qui permet de se passer de tout aide pour la contention.

De la main gauche nous favorisions ce reflexe en introduisant sous l'abdomen une baguette de bois, avec laquelle nous le maintenions en place, et de l'autre nous injections profondément la solution au moyen d'une aiguille suffisamment longue.

La solution était exactement titrée, de façon à concentrer la dose toxique dans un volume ne dépassant celui de la seringue dont nous nous servions, soit 10 c.c. Les quantités injectées ont toujours été rapportées au kilogramme d'animal.

Chloralisation.

Camus et Gley(1) ont constaté que le hérisson, à l'état de veille, c'est-à-dire pendant les saisons tempérée et chaude, supporte très bien le chloroforme. Au contraire, durant la période d'hibernation, alors que la respiration est très ralentie, il suffit d'une minime quantité de cet agent pour arrêter les mouvements respiratoires, qu'on peut néanmoins ramener, en soumettant l'animal à l'action de la chaleur. Ces expérimentateurs

(1) Camus et Gley : Bull. du Muséum d'hist. nat. de Paris, 27 déc. 1898.

pensent que pendant l'état d'hibernation, le système nerveux étant fort peu excitable, une faible dose de chloroforme détermine rapidement la perte de cette excitabilité.

RAPHAËL DUBOIS(1) avait également signalé, chez la marmotte engourdie, l'arrêt de la respiration simultané avec la production de l'anesthésie, sous l'influence du chloroforme.

Nous avons entrepris aussi l'étude du chloroforme, non plus en inhalations, mais en injections. Nos essais étant encore trop insuffisants pour que nous ayons une opinion nette, nous nous contenterons de rapporter les résultats que nous avons obtenus à propos des actions hypnotique et toxique de l'*hydrate de chloral,* et qui ont déjà fait l'objet d'une première communication(2) à la *Société de Biologie.*

La solution employée était titrée à 1 gramme pour 25 c.c. d'eau distillée.

Voici le tableau général de nos expériences :

EXPÉRIENCES	QUANTITÉ INJECTÉE par kilogramme	DATES	EFFET HYPNOTIQUE	EFFET TOXIQUE
I	0,078	7 novembre	Nul	Survie
II	0,095	8 août	Id.	Id.
III	0,100	25 septembre	Id.	Id.
IV	0,157	15 septembre	Id.	Id.
V	0,172	7 novembre	Hypnose	Id.
VI	0,215	25 septembre	Id.	Id.
VII	0,225	14 septembre	Id.	Id.
VIII	0,313	2 novembre	Id.	Id.
IX	0,414	8 septembre	Id.	Id.
X	0,474	7 novembre	Id.	Mort
XI	0,623	14 septembre	Id.	Survie, mais malade
XII	0,705	2 novembre	Id.	Mort
XIII	0,845	25 septembre	Id.	—
XIV	1,06	»	Id.	—

L'individu de l'expérience X pesait le 7 novembre (jour de l'injection) 926 grammes. L'injection fut faite à 4 h. 40' de l'après-midi, et l'animal qui était encore en état d'hypnose à 6 heures 45' fut trouvé à 8 heures parfaitement éveillé.

(1) RAPHAËL DUBOIS : *Mécanisme respiratoire de la marmotte pendant le sommeil hibernal et pendant le sommeil anesthésique.* Société de Biologie, 22 déc. 1898.

(2) JOSEPH NOÉ : *Chloralisation du hérisson.* Société de Biologie, 15 nov. 1902.

Le lendemain matin, il avait mangé sa viande et pendant les 5 à 6 jours qui suivirent il ne présenta aucun symptôme morbide apparent. A partir du 14, il ne mangea plus de viande. Le 16, il pesait 785 grammes et dans la nuit du 16 au 17, il succomba avec un poids de 777 grammes.

La mort fut-elle due aux effets lointains de la chloralisation? Je ne le pense pas, car l'autopsie ne me révéla rien de particulier, et de plus, l'individu de l'expérience XI, qui avait reçu une plus forte quantité de chloral, n'a pas non plus mangé sa viande les deux jours suivants, mais il n'avait presque pas changé de poids onze jours après l'injection. Cette dernière avait été pratiquée le 14 septembre, alors qu'il pesait 882 gr. Or, le 25, son poids était de 870.

Je suppose qu'il faut attribuer la mort, dans le cas de l'expérience X, à une cause accidentelle que je n'ai pu déterminer.

Ceci étant, nous admettrons que la dose toxique minima de l'hydrate de chloral chez le hérisson est comprise entre *0.623 gr.* et *0,705 gr.* Quant à la dose hypnotique minima, nous voyons qu'elle est comprise entre *0,157 gr.* et *0,172 gr.* Le rapport entre la dose efficace et la dose toxique est de 1 à 4 environ.

Désireux de comparer la résistance du hérisson, bien définie par ces chiffres, à celle d'autres mammifères, nous n'avons pu, malgré nos recherches bibliographiques, trouver d'indication précise à ce sujet. Les expérimentateurs qui se sont occupés du chloral se sont inquiétés plutôt de l'étude des phénomènes corrélatifs de l'hypnose que de la détermination de la dose toxique minima.

D'après CHARLES RICHET(1), la dose toxique de chloral, en injection intrapéritonéale chez le chien, est de 0,60 gr. Pour ce qui est de la dose hypnotique, on peut, d'après le même auteur, en administrer dans la cavité péritonéale 0,35 gr. par kilo (0,30 gr. pour les jeunes chiens, 0,40 gr. pour les vieux), et d'après ORÉ, 0,12 gr. par kilogr., en injection intraveineuse.

WALTON(2) a trouvé, comme dose léthale de l'hydrate de chloral, 1 gr. pour un lapin de 1500 gr. Mais il l'injectait dans l'intestin, ce qui est un mauvais moyen de détermination.

IMPENS(3) a étudié la toxicité chez le lapin à la suite d'ingestions. De 12 expériences il conclut que la dose efficace est de 0,356 gr. par kilo. Il est

(1) *Dictionnaire de physiologie* de RICHET. Art. de ATHANASIU et CARVALHO, sur le *chien* page 492.

(2) WALTON : Arch. f. exp. Path. und Pharm., tome 15, p. 145.

(3) IMPENS : *Le chlorétone*. Arch. intern. de Pharmacod., tome 8, 1901.

moins dangereux pour cet animal que pour la grenouille, car il faut atteindre 1,54 gr. par kilo pour amener une issue fatale. Le rapport entre la dose efficace et la dose léthale est donc de 1 à 4,32.

Chez la grenouille, la dose efficace est de 0,0003125 gr. par gramme de poids, la dose léthale de 0,0009375 gr. et leur rapport de 1 à 3.

Le choix de la voie stomacale pour la fixation et la toxicité d'une substance est mauvais en principe. L'injection hypodermique constitue une méthode meilleure, car elle permet de faire agir la substance non modifiée ou dédoublée par le milieu gastro-intestinal.

Néanmoins, nous voyons que le rapport entre la dose efficace et la dose toxique est sensiblement le même chez le hérisson que chez le lapin, et cependant les chiffres qui représentent ces doses sont, en valeur absolue, doubles de ceux que nous avons trouvés chez le hérisson.

De ces résultats et de ceux que nous avons obtenu nous-même en injection sous-cutanée chez le lapin, nous pouvons conclure que *le hérisson est plus sensible que le lapin à la chloralisation,* tant au point de vue de l'hypnose proprement dite que de la toxicité, et qu'il y a parallélisme entre les variations de leurs résistances spécifiques.

Voici maintenant le résumé de quelques recherches que nous avons faites chez le cobaye. L'injection était faite dans le péritoine, et avec la même solution qui nous servait pour le hérisson.

Expérience I.

10 novembre 1902. Poids : 595 gr.

Injection de *1,008 gr. par kilogr.*, à 5 h. 55' du soir. A 6 h. 20', l'animal est mort.

Expérience II.

13 novembre 1902. Poids : 588 gr.

Injection de *0,612 gr. par kilogr.*, à 4 h. 20' du soir. Trois minutes après, résolution complète. La respiration est profonde mais régulière. Le réflexe palpébral existe encore. Hypersécrétion lacrymale et salivaire.

4 h. 26'. La respiration est très lente. Température rectale : 37°.

4 h. 43'. Température rectale : 35°. Plus de mouvements respiratoires appréciables.

5 h. L'autopsie montre que le cœur a cessé de battre. Mort.

Expérience III.

18 novembre 1902. Poids : 469 gr.

Injection de *0,511 gr. par kilogr.*, à 4 h. 25'.

4 h. 30'. Hypnose.

4 h. 37'. Température rectale : 36°5.

4 h. 45'. T. R. : 34°5. Plus de réflexes pupillaire ni auditif. Les mouvements respiratoires sont arrêtés, mais le cœur bat encore.

5 h. 10'. T. R. : 30°5. Le cœur ne bat plus. Mort.

Expérience IV.

15 novembre 1902. Poids : 424 gr.

Injection de *0,424 gr. par kilogr.*, à 10 h. 44' du matin.

10 h. 49'. Hypnose.

10 h. 55'. Mouvements respiratoires profonds mais réguliers. Légère hypersécrétion lacrymale.

11 heures. Température rectale : 36°5.

11 h. 25'. T. R. : 33°5. Réflexes pupillaire et auditif existent encore.

11 h 45'. T. R. : 31°5. Frissons. L'animal cherche à se retourner, lorsqu'on lui introduit le thermomètre dans l'anus.

Midi 20'. L'animal, remis sur le dos, marche en titubant. Hypersécrétion salivaire.

Expérience V.

13 novembre 1902. Poids : 574 gr.

Injection de *0,278 gr. par kilogr.*, à 5 h. 7'.

5 h. 12'. Résolution hypnotique.

5 h. 15'. Température rectale : 38°5. Respiration profonde, mais régulière et assez rapide.

5 h. 25'. T. R. : 37°5.

5 h. 50'. T. R. : 34°5. Pas d'hypersécrétion salivaire. Légère hypersécrétion lacrymale. Réflexe palpébral persiste, mais pas de réflexe auditif. L'introduction du thermomètre dans l'anus provoque du raidissement et quelques cris plaintifs.

6 h. 15'. T. R. : 34°5. Frissons. Réflexe auditif est réapparu.

6 h. 30'. L'animal peut se retourner sur le dos, mais il a encore des frissons.

16 nov. Poids : 490 gr. L'animal est très bien portant.

17 nov. Poids : 480 gr.

18 nov. Poids : 499 gr.

Nous voyons donc que la dose toxique minima, chez le cobaye, est comprise entre *0,424 gr.* et *0,511 gr.*, c'est-à-dire inférieure à celle du hérisson.

L'ordre de sensibilité croissante est donc le suivant : lapin, hérisson, cobaye.

L'hypnose apparait à peu près dans le même temps pour le cobaye que pour le hérisson. La température peut s'abaisser jusqu'à 31°5 sans que la mort s'ensuive. Les doses faibles ne déterminent que de l'hypersécrétion salivaire. Enfin, la respiration s'arrête avant le cœur. Quant aux autres particularités, concernant les réflexes tactile et auditif, ainsi que l'hypothermie, elles nous ont paru sensiblement analogues à celles que présente le hérisson.

De ces recherches il résulte que les modifications physiologiques, provoquées par la chloralisation, sont sensiblement constantes chez diverses espèces animales.

A propos du hérisson, nous devons aussi faire remarquer que nous n'avons pas retrouvé pour le chloral le phénomène que nous avons signalé pour la morphine(1), à savoir l'augmentation considérable de résistance dès la fin de l'été.

L'étude de l'hypnose donne également lieu à des considérations intéressantes. Quand on injecte une dose de chloral suffisante pour la déterminer, on voit presque aussitôt (trois minutes environ) l'animal posé sur le dos se dérouler et s'étendre. Les doses massives et toxiques abolissent presque en même temps les réflexes auditif et tactile, qui provoquent l'enroulement. Dans ce cas, l'animal ne se réveille pas et succombe. Mais en employant les doses hypnotiques inférieures, il est possible de dissocier dans une certaine mesure la disparition des deux réflexes et de noter le moment de leur réapparition.

Nous avons pu ainsi voir le réflexe tactile disparaître avant l'auditif. Lorsque le premier est définitivement aboli, le second persiste encore longtemps pour les doses de 0,172 gr. à 0,225 gr. Il m'a semblé aussi qu'il était le premier à réapparaître.

Pendant le sommeil hivernal, au contraire, on constate un phénomène inverse de celui qui se passe pendant la chloralisation, à savoir l'abolition du réflexe auditif, coïncidant avec la persistance du réflexe tactile.

Néanmoins, le réflexe auditif est fort diminué pendant la chloralisation. Il ne se traduit que par une simple secousse de la tête et ne se produit que pour des excitations auditives suffisamment espacées. Le centre sensoriel de l'audition cesse d'être excitable, un certain temps après avoir été excité : il a donc une phrase réfractaire, ainsi que l'ont très bien montré pour le chien légèrement chloralosé et refroidi à 32 ou 30 degrés les remarquables recherches d'ANDRÉ BROCA et CHARLES RICHET(2) sur la période réfractaire et la synchronisation des oscillations nerveuses.

Nous n'avons pas eu besoin de refroidir le hérisson pour constater le phénomène découvert par ces auteurs, car chez lui la simple chloralisation fait rapidement baisser la température centrale jusqu'à un degré suffisant. Voici, en effet, quelques chiffres :

Expérience V.

Injection de 0,172 gr. par kilogr., à 3 h. 54'.

A 4 h. 3', T. R. : 34°5 ; à 4 h. 14', T. R. : 32°5 ; à 4 h. 20', T. R. : 31°5. Le réflexe auditif persiste encore.

---

(1) J. NOÉ : *Sensibilité du hérisson à l'égard de la morphine.* Société de Biologie, 25 octobre 1902.

(2) A. BROCA et CH. RICHET : Société de biologie, 3 avril 1897.

Expérience VI.

Injection de 0,215 gr. par kilogr., à 3 h. 14'.

A 3 h. 35', T. R. : 33°9, constatation de la phase réfractaire de l'audition.

A 3 h. 47'. T. R. : 32°9, phase réfractaire est encore plus longue.

A 4 h. 05'. T. R. : 33°, réapparition du réflexe tactile.

A 4 h. 10'. T. R. : 33°3, le réflexe tactile provoque maintenant l'enroulement complet.

A 4 h. 17'. T. R. : 33°5.

A 4 h. 28'. T. R. : 33°9, l'animal a tous ses réflexes normaux, mais demeure encore déroulé et couché sur le flanc, lorsqu'on ne l'excite pas.

Expérience VII.

Injection de 0,225 gr. par kilogr., à midi 7'.

A midi 20'. T. R. : 34°3, le réflexe auditif persiste encore.

Expérience VIII.

Injection de 0,313 gr. par kilogr., à 3 h. 19'.

A 3 h. 24' T. R. : 33°6, plus de réflexes.

A 3 h. 34'. T. R. : 33°.

A 3 h. 42'. T. R. : 32°3.

A 4 h. 18'. T. R. : 29°.

A 4 h. 40'. T. R. : 28°.

A 5 h. 10'. T. R. : 28°, constatation de la phase réfractaire de l'audition.

Expérience IX.

Injection de 0,414 gr. par kilogr., à 11 h, 45'.

A midi. T. R. : 34°2, plus de réflexes.

A midi 25'. T. R. : 32°5.

Expérience XI.

Injection de 0,623 gr. par kilogr., à midi 37'.

A 5 h. 30'. T. R. : 27°, plus de réflexes.

Expérience XIII.

Injection de 0,835 gr. par kilogr., à 2 h. 38'

A 3 h. 40'. T. R. : 30°3.

Le degré le plus bas qu'il nous a été donné de constater a été de 27 degrés (cinq heures après l'injection de 0,623 par kilo).

Le réflexe auditif disparait d'autant plus vite que la dose injectée est plus forte, et alors même que la température rectale est moins basse. *Une dose forte diminue donc plus rapidement l'excitabilité sensorielle que la température. C'est le contraire pour les doses faibles.*

Il m'a semblé que *la marche de l'hypothermie était sensiblement indépendante de la dose injectée,* et par conséquent *la vitesse de disparition du réflexe auditif est bien plus subordonnée à la dose de poison qu'au degré d'hypothermie.*

L'expérience VI nous a montré la température de 33°9 coïncidant pendant la première période de la chloralisation avec la disparition du réflexe tactile, et pendant le retour à l'état normal avec sa réapparition. *L'hypothermie n'est pas la condition principale à laquelle soit subordonnée la diminution de l'excitabilité réflexe;* il faut faire intervenir avant tout *l'action propre du poison sur la cellule nerveuse,* dont la modification entraîne celle des échanges thermiques. Il y a, en effet, *retard de la réaction thermique sur la réaction nerveuse;* la disparition aussi bien que le retour de l'excitabilité réflexe précèdent ceux de la température centrale, et par conséquent dans la chloralisation, *l'hypoexcitabilité et l'hypothermie concomitante constituent deux phénomènes indépendants,* ne suivant pas la même marche parallèle.

« La respiration au cours de l'hypnose, disions-nous dans notre note à la Société de Biologie, est lente mais régulière. Parfois elle semble s'arrêter; mais si on comprime le thorax et surtout la région abdominale inférieure, elle reprend aussitôt un rythme plus profond et plus fréquent. »

Ce phénomène qui nous avait frappé dans nos expériences a été récemment bien mis en lumière par E. HÉDON et C. FLEIG(1) chez les animaux chloralosés. On sait qu'il y en général chez eux un ralentissement notable et souvent extrême de la respiration. Or, disent-ils, « cette respiration si lente, il suffit, pour l'accélérer fortement, d'exercer sur le thorax une compression continue ». On observe alors « une reprise immédiate de la fréquence normale se maintenant aussi longtemps que durait la compression en même temps qu'une diminution d'amplitude des mouvements respiratoires. De plus, si la respiration était convulsive, saccadée et irrégulière, ainsi que cela s'observe souvent chez le chien chloralosé, la compression du thorax était capable de la régulariser.

» Ce réflexe, qui ne nous paraît point avoir été observé jusqu'ici, ne doit point être confondu avec celui que l'on provoque dans la respiration artificielle par compressions et décompressions alternatives du thorax. Il est très sensible, plus chez le lapin que chez le chien. La compression de l'abdomen produit les mêmes effets, surtout en agissant par compression indirecte du thorax, par refoulement de la masse intestinale sous le diaphragme.

» Le réflexe de la compression du thorax parait exister normalement chez l'animal non anesthésié.

» Le chloralose n'est d'ailleurs pas le seul agent capable de le mettre

(1) HÉDON et FLEIG : *Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires.* Société de Biologie, 10 janvier 1903. Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XI, p. 361.

en évidence; nous l'avons observé pendant le *sommeil chloralique* ou à la suite d'injection d'aldéhyde éthylique, mais c'est sous l'influence de la narcose chloralosique qu'il est le plus facile à provoquer et qu'il s'exagère au plus haut degré. »

Dans notre note sur la chloralisation du hérisson, nous n'avions fait que signaler incidemment l'existence de ce réflexe respiratoire, mais nous n'en avions pas poursuivi l'étude graphique complète, ainsi que viennent de le faire Hédon et Fleig.

Enfin, la peau devient rouge et chaude, en vertu d'une vaso-dilatation périphérique qui explique en partie l'hypothermie.

Quant au réveil, voici au bout de combien de temps il se produit.

Le retour du reflexe tactile provoquant l'enroulement complet, est survenu :

Expérience	V.	au bout de	34 minutes environ
—	VI.	—	56 — —
—	VIII.	—	2 h. 10 min.
—	IX.	—	2 h. 15 min.

On voit que le réflexe tactile de l'enroulement met d'autant plus de temps à reparaître que la dose de chloral est plus forte; mais au delà de 0,313 gr., cette proportionnalité ne paraît plus exister. On a donc intérêt, dans les expériences de vivisection, à ne pas dépasser la dose de 0,3 gr. par kilogr.

Morphine.

Sensibilité estivale.

On connaît la résistance remarquable que présentent certains animaux aux effets de la morphine. Guinard a vu notamment que la chèvre, le lapin et le cobaye supportent : la première 0,30 gr., le second 0,50 gr., le troisième 0,20 par kilogr.

En revanche, d'après ce même auteur(1), la morphine est toujours, à quelque dose que ce soit, un excitant et un convulsivant pour les chats.

Il a aussi démontré(2) : 1° l'absence d'action narcotique vraie chez la marmotte morphinisée; 2° la grande sensibilité de ces rongeurs aux suites de la morphinisation. La marmotte en état de veille est tuée par une dose de morphine certainement inférieure à 0,002 gr. par kilogr. Ce rongeur est donc très sensible à l'action de cet alcaloïde, qui n'est point pour elle un hypnotique, mais se comporte comme un poison dangereux.

---

(1) Guinard : Académie des sciences, séance du 6 mars 1893.

(2) Guinard : Société de Biologie, 28 juillet 1900.

RAPHAËL DUBOIS(1) a pu, grâce à l'atropine, faire supporter à la marmotte une dose de morphine plus de cinquante fois supérieure à celle que GUINARD indique comme mortelle, et constater que, malgré cette quantité relativement énorme de morphine, la narcotisation ne peut être obtenue.

Il nous a paru intéressant de rechercher comment se comporte à cet égard le hérisson, animal insectivore et hibernant. Nos expériences datent de l'été dernier. En voici le résumé :

EXPÉRIENCES	DATE de l'injection	QUANTITÉ injectée par kilogr. en gr.	TOXICITÉ	OBSERVATIONS
I	15 juillet 1902	0,0026	Survie	Cet animal n'a présenté que quelques mouvements nauséeux quelque temps après l'injection. Trois jours après, il avait encore le même poids.
II	8 août	0,0029	Survie	Un mois après, cet animal avait augmenté de 180 gr.
III	4 septembre	0,0042	Survie	
IV	31 juillet	0,0046	Mort dans la nuit du 3 au 4 août	
V	14 septembre	0,0047	Survie	L'injection a été faite à midi. Le soir, l'animal est étendu et tout-à-fait déroulé. Il présente des spasmes convulsifs et des mouvements nauséeux. Ses réflexes semblent exagérés. Dix jours après, il n'avait maigri que de 40 grammes.
VI	18 juillet	0,0053	Mort 3 jours après	
VII	23 septembre	0,00545	Survie	
VIII	4 octobre	0,0071	Survie	
IX	28 juillet	0,0077	Mort dans la nuit	Aussitôt après l'injection, l'animal s'agite et pousse des cris plaintifs.
X	29 septembre	0,0151	Survie	Animal demeure étendu sur le dos, dans une sorte de paralysie. Il présente spasmes convulsifs des pattes et mouvements nauséeux.
XI	4 octobre	0,0394	Survie	*Idem.*

Il ressort de ces expériences que, quel que soit le mois auquel on expérimente, la morphine est dépourvue d'action narcotique à l'égard du hérisson. Comme la marmotte, il présente au contraire, au début, de l'excitation, puis s'étend sur le dos et manifeste des spasmes convulsifs des pattes, des mouvements nauséeux et, semble-t-il, une exagération des réflexes auditif et tactile.

Enfin on voit que du 15 juillet au 8 août 1902, la dose toxique minima s'est trouvée comprise entre 0,0029 gr. et 0,0046 gr. Pendant une certaine période de l'été, le hérisson est donc très sensible à l'action toxique de la morphine. Mais cette sensibilité diminue très rapidement dès la fin de la saison chaude.

(1) RAPHAËL DUBOIS : Société linnéenne de Lyon, 1901.

Résistance hibernale.

DATE de l'injection	DOSE par kilogr. en gr.	TOXICITÉ	OBSERVATIONS
2 novembre 1902	0,201	Survie	Cet animal était en état de sommeil hivernal le jour précédent ; mais le jour de l'injection il est parfaitement réveillé. Demi-heure après, je le trouve étendu sur le dos dans l'attitude caractéristique ; 15 heures après, il est de nouveau sur ses pattes. Au bout de 3 jours, il avait maigri de 65 grammes, mais au bout de 8, il avait dépassé de 22 grammes son poids primitif.
10 » »	0,354	Survie	Cinq minutes après l'injection, il est déjà couché sur le flanc et présente des spasmes convulsifs. Les réflexes auditif et tactile sont intacts ; 2 jours après, il mange bien et semble revenu à l'état normal, bien qu'il ait maigri de 113 grammes.
6 » »	0,495	Mort en moins de 5 heures	Réveillé au moment de l'injection.
11 » »	0,623	Mort	
2 » »	0,994	Mort exactement en 5 h. et quart	Cet animal est injecté en plein sommeil hivernal. Déjà 5 minutes après, la respiration devient plus profonde et s'accélère, le réflexe auditif reparait. Au bout d'un quart d'heure, je constate des mouvements convulsifs de la tête et des pattes antérieures ; 3 h. 1/2 après, je les trouve généralisés et continus. Cessation des réflexes auditif et tactile 4 heures environ après le début de l'injection ; mais la respiration persiste encore pendant 1 heure.
3 décembre »	0,514	Mort au bout de 24 heures	Peu de temps après l'injection, mouvements spasmodiques des pattes qui persistent encore au bout de 17 heures. Les réflexes disparaissent avant les mouvements respiratoires, et on constate encore des spasmes convulsifs des membres. Les mouvements du diaphragme persistent, alors que ceux du thorax sont déjà arrêtés.
19 février 1903	0,36	Mort au bout de 3 jours	Bien qu'il n'ait pas mangé, l'animal n'a maigri que de 5 grammes. Au bout de 2 jours et demi, le réflexe auditif a disparu ; le réflexe tactile persiste encore dans les pattes antérieures, le cou et l'abdomen, mais non dans les pattes postérieures, et il se produit encore des mouvements spasmodiques spontanés dans les membres.
30 mars »	0,336	Survie	Au bout de 12 heures, les mouvements convulsifs n'existent plus ; mais l'animal ne mange pas pendant 2 jours.
5 avril »	0,287	Survie	Ne mange pas pendant 1 jour.
19 mai »	0,0877	Survie	Quelques minutes après l'injection, l'animal s'étend sur le dos dans l'attitude caractéristique. Pas de mouvements spasmodiques. Respiration très lente, et pauses inspiratoires. Le lendemain matin, bien portant, mais n'a pas mangé. Ne maigrit pas.
20 » »	0,105	Survie	Pas encore de spasmes convulsifs au bout de 1 heure ; mais je les constate au bout de 7 heures dans les pattes. N'a pas maigri 3 jours après.
21 » »	0,191	Survie	Deux minutes après l'injection, spasmes convulsifs des pattes et du tronc, qui cessent au bout de demi-heure. Le lendemain, état de prostration et mouvements nauséeux. Deux jours après, quoique ne mangeant pas, n'a maigri que de 42 grammes.
24 » »	0,222	Mort au bout de 3 jours	Mouvements convulsifs au bout de demi-heure environ. Le lendemain et jours suivants, prostration extrême. Quoique n'ayant pas mangé, il n'a perdu au moment de la mort que 27 grammes.
22 » »	0,2414	Mort au bout d'un jour et demi	Spasmes convulsifs au bout de demi-heure environ : ils n'existent plus 12 heures après. État de prostration extrême. N'a maigri que de 21 grammes.

A la fin de juillet, la dose de 0,0046 gr. est déjà toxique en trois jours et demi, et celle de 0,0077 en douze heures. Mais à partir de fin septembre, cette dernière permet encore la survie et, au commencement d'octobre, l'animal peut déjà supporter une dose au moins dix fois plus forte que celle qui suffit à le tuer fin juillet.

Nous avons poursuivi l'étude de ces variations de résistance et pu déterminer approximativement leur limite hibernale. (Cfr. le tableau de la page 167.)

Nous voyons qu'en novembre, la dose toxique est comprise entre 0,354 gr. et 0,495, et par conséquent 100 fois environ plus forte qu'en été. Le sommeil hibernal augmente la durée de la survie, mais ne paraît pas modifier les symptômes de l'intoxication.

La résistance augmente encore en décembre. En février, elle est déjà plus faible et diminue encore en avril. En mai, la dose toxique minima est comprise entre 0,191 gr. et 0,222 gr., soit moitié au moins plus faible qu'en hiver.

Quelles que soient les variations de résistance, le tableau symptomatique de l'intoxication demeure sensiblement le même. Néanmoins, les spasmes convulsifs apparaissent plus tôt en hiver, et la dose toxique minima, bien que plus forte à cette époque, produit son effet en un laps de temps beaucoup plus court. Les doses massives, nécessaires pour tuer, accélèrent donc la mort.

Mais il y a discordance entre la résistance à l'intoxication et les symptômes qu'elle détermine.

Nous avons déjà insisté sur des faits de même ordre à propos du chloral et nous les retrouverons pour d'autres substances, la pilocarpine en particulier.

Ces diverses constatations nous amènent à penser qu'il y a une sorte de spécificité des effets physiologiques et toxiques. Ces effets ne sont pas équivalents au point de vue de l'appréciation de la résistance et on ne peut conclure des uns aux autres, tant pour la comparaison des espèces que pour celle des poisons. Nous pensons néanmoins que l'action proprement dite du poison intervient plutôt dans la dose toxique et la réaction particulière de l'animal dans la dose physiologique, de sorte que pour comparer des poisons entre eux, il vaudrait mieux mesurer la résistance à l'action toxique, et que pour comparer des espèces entre elles, il faudrait plutôt envisager la sensibilité à l'égard de symptômes physiologiques déterminés.

Sous l'influence des doses mortelles, le réflexe auditif disparait avant le réflexe tactile. Mais le pouvoir excito-moteur persiste après ce dernier.

La respiration ne s'arrête que plus tard, et on constate que le diaphragme fonctionne encore, alors que le thorax est déjà immobile.

J'insisterai surtout sur ce fait, que la plupart de nos animaux ont très peu maigri, bien que ne s'alimentant pas, ce qui prouve que la morphine ralentit l'histolyse.

Comparaison avec d'autres animaux.

GUINARD (1), qui a consacré un très bel ouvrage à l'étude expérimentale de la morphine, a bien montré que son action principale n'est pas la même chez tous les animaux.

CLAUDE BERNARD, qui avait déjà reconnu ses propriétés convulsivantes et le pouvoir qu'elle a d'exagérer la sensibilité, même chez les animaux qu'elle narcotise, n'a pas eu l'occasion de voir des animaux pour lesquels la morphine est toujours un excitant et un convulsivant. Pourtant, les différences qui existent dans l'impressionnabilité des espèces ne lui avaient pas échappé.

GUINARD a montré, en effet, que la morphine n'est pas un narcotique et un hypnotique pour tous les animaux, bien plus, qu'elle n'est pas toujours et avant tout un poison du cerveau. C'est en particulier ce qui résulte de son étude des effets du morphinisme chez les caprins. Voici le tableau synthétique qu'il a pu établir :

Narcotisme.	Chien, lapin, cobaye, rat blanc, souris.	Animaux chez lesquels la morphine trouble les fonctions du cerveau.
Excitation, sans narcotisme	Cheval, âne, bœuf, chat	
	Mouton, porc, chèvre	Animaux chez lesquels la morphine ne modifie pas ou très peu les fonctions du cerveau.

La susceptibilité toute spéciale des enfants aux préparations opiacées et à la morphine en particulier est un fait bien connu. M. GUINARD a pu nettement le vérifier chez les jeunes chiens. Chez les animaux de l'espèce bovine, c'est plutôt l'inverse qui a lieu ; il en est de même chez les jeunes chats.

GUINARD explique ces différences par celles qui existent dans l'action principale de la morphine. Cet alcaloïde est chez le chien surtout un poison cérébral, chez les félins surtout un poison médullaire. L'exaltation de l'action cérébrale chez le jeune serait en rapport avec le volume plus considérable de l'organe.

Cette question de l'influence de l'âge sur la toxicité de la morphine a été reprise par M. MARCHAL (2). D'après lui, le chat âgé de moins de

(1) GUINARD : *La morphine et l'apomorphine.* Librairie Asselin et Houzeau, Paris, 1903.

(2) MARCHAL : Académie de médecine de Belgique, séance du 28 décembre 1901.

15 jours tolère une dose double de celle qui est mortelle pour l'adulte. Au contraire, le lapin, le cobaye et le chien succombent à une dose inférieure d'un tiers à celle de l'adulte; mais, dès qu'ils ont quelques semaines, leur résistance à la morphine est sensiblement égale à celle de l'adulte.

D'après HEYMANS, qui a présenté cette note, il n'existe pas chez le jeune une susceptibilité spéciale à l'égard de la morphine, et cette question ne peut être considérée comme résolue.

La comparaison de diverses espèces a permis à GUINARD de constater la résistance remarquable des animaux de l'espèce caprine. D'après lui, les doses toxiques moyennes, par la voie hypodermique, sont par ordre de sensibilité croissante :

0,4 gr.	par kilogr.,	pour la chèvre
0,2 gr.	»	» le porc
0,065 gr.	»	» le chien
0,04 gr.	»	» le chat
0,015 gr.	»	» le bœuf
0,009 gr.	»	» l'âne
0,007 gr.	»	» le cheval.

Si on rapporte la dose toxique non plus au poids du corps, mais à un kilo de substance cérébrale, on constate encore que les solipèdes sont les plus impressionnables.

L'équivalent toxique du chlorhydrate de morphine, en injection intraveineuse, a été fixé par GUINARD à 0,588 gr. chez le lapin et 0,453 gr. chez le chien, par JOFFROY et SERVEAUX(1) à 0,32 gr.—0,35 gr. chez le lapin, et 0,21 gr.—0,25 gr. chez le chien, par A. MAYOR(2), de Genève, à 0,4 gr. chez le lapin.

Ce dernier auteur a obtenu 0,5 gr. chez le cobaye, par la voie sous-cutanée. D'après LIVON(3), il faut en moyenne 0,7 gr. pour tuer un kilogr. de cet animal.

Le cobaye présenterait donc une résistance remarquable. Nous devons dire cependant que recherchant nous-même la *dose toxique minima,* afin d'établir une comparaison avec le hérisson, nous l'avons trouvée comprise entre 0,304 et 0,350 gr. chez le cobaye, entre 0,157 gr. et 0,2 gr. chez le rat blanc, et inférieure à 0,264 gr. chez le lapin. HEYMANS et VAN DE CALSEYDE(4) ont déterminé la toxicité du chlorhydrate de morphine en

(1) JOFFROY et SERVEAUX : Arch. de méd. exp., juillet, 1898.

(2) MAYOR : *Les dérivés de la morphine.* Etude pharmacodynamique. Revue médicale de la Suisse romande, 1901—1902.

(3) LIVON : *Alcaloïdotoxie pour le cobaye.* Société de Biologie, novembre 1897.

(4) HEYMANS et VAN DE CALSEYDE : *Prétendue désintoxication du cyanure de potassium*

injection hypodermique chez le lapin, et ont trouvé qu'il était mortel à la dose de 0,15 gr. à 0,20 gr. par kilogr. Quant à la souris blanche, ils l'ont toujours vu survivre à des doses inférieures à 0,2 gr. par kilogr. La résistance du rat et du lapin serait donc inférieure à celle du cobaye.

A propos de la morphine, nous rappellerons qu'elle a servi à Roux et Borrel, Sicard, Bruno pour démontrer que l'immunité naturelle ne tient pas à une insensibilité relative des centres nerveux, car son injection intra-cérébrale détermine des accidents presque immédiats à petites doses. Enfin Widal et Nobécourt ont observé que les centres nerveux possèdent un pouvoir antitoxique, *in vitro,* à l'égard de la strychnine et de la morphine, pouvoir qui serait cependant moins intense chez le cobaye que chez le lapin.

Conclusions.

L'ensemble de ces recherches met en relief l'extrême *variabilité* des effets d'une même substance toxique suivant les diverses espèces, appartenant à un même groupe zoologique. Nos recherches sur le hérisson montrent, d'autre part, qu'*une même espèce moins évoluée et plus variable est susceptible de réaliser, dans l'intervalle d'une année, toute la gamme des résistances individuelles des animaux à vie constante.*

Au contraire, le tableau symptomatique de l'intoxication demeure sensiblement le même. Donc, pour apprécier le degré d'influence de l'évolution sur la résistance d'une espèce, ce n'est pas à la recherche de la dose toxique qu'il faut avoir recours. Il faut tenir compte plutôt des symptômes physiologiques déterminés, qui mettent mieux en évidence les électivités toxiques, les affinités des poisons pour les organes. La hiérarchie des tissus dans la série animale ne doit pas être parallèle à celle des organes ou appareils, et celle ci doit différer de celle des organismes. Ainsi que nous le disions plus haut, il serait préférable, pour comparer des espèces, de se baser sur les doses physiologiques.

Au contraire pour comparer une même espèce dans diverses conditions et sous l'influence de divers poisons, il vaut mieux recourir à la détermination de la dose toxique. Il nous semble que la dose physiologique fait mieux apparaître la hiérarchie des éléments cellulaires, et la dose toxique celle des arrangements cellulaires qui constituent les organismes.

De là il découle que la variabilité des effets des substances toxiques dépend de leur spécificité, ainsi comprise, et cette spécificité nous oblige à

---

par la morphine, et de la morphine par le permanganate de potasse. Arch. int. de Pharmacod. et de Thérapie, t. IX, 1901, page 93.

concevoir, à côté de l'immunité cytologique proprement dite, une immunité purement fonctionnelle, résultant non plus des différenciations mais des groupements cellulaires. C'est dans ce groupe des immunités fonctionnelles qu'il faudrait faire rentrer les diverses résistances individuelles, et je pense que la connaissance plus approfondie des lois qui les dirigent permettra de mieux éclairer le problème des idiosyncrasies, encore si vague et si plein d'obscurités.

L'étude systématique des spécificités des actions médicamenteuses permettra aussi de dissocier les multiples influences de l'âge, du sexe, de la race, du tempérament, des actions modificatrices extrinsèques, et d'en démêler les divers facteurs.

Quoi qu'il en soit de l'avenir de ces vues théoriques, nous pensons qu'il est nécessaire, au point de vue des applications dont peuvent être susceptibles les actions médicamenteuses, de ne pas juger de la susceptibilité d'un organisme à l'égard de certains effets physiologiques d'après la valeur de la dose toxique, et par suite de ne point proportionner la dose thérapeutique à cette dernière.

A ne considérer que les recherches sur la morphine, nous voyons en effet d'une part que l'animal le plus résistant peut être le moins sensible à l'action principale recherchée : l'hypnose, et d'autre part que les variations de résistance peuvent être considérables, chez un même animal, sans qu'elles entraînent des variations correspondantes des susceptibilités particulières.

L'exemple de la pilocarpine, que nous envisagerons tout à l'heure, vient aussi à l'appui de ces conceptions.

Nous devons maintenant nous demander, à quoi tiennent les variations énormes de résistance à la morphine que nous avons signalées chez le hérisson? Il m'est à l'heure actuelle difficile de le dire, mais je puis émettre quelques remarques, qui me paraissent apporter quelques éclaircissements à ces obscurités. Sans nier l'influence que peut avoir la température sur les manifestations toxiques, influence qu'ont très bien démontrée CHARLES RICHET et LANGLOIS, RALLIÈRE, DE SAINT-HILAIRE pour diverses substances, notamment pour le chlorure de potassium, l'antipyrine, le lactate de quinine, la cocaïne, le chloral, je pense néanmoins que telle n'est point la cause de variations de la résistance aussi considérables. En effet, alors que la température est la même, la résistance est plus grande au printemps qu'à la fin de l'été. De plus, nous n'avons pas jusqu'à présent constaté de telles variations pour d'autres poisons. Le fait serait donc spécial à la morphine. Nous pensons aussi qu'il est particulier

aux hibernants, car il est curieux de remarquer que la marmotte présente aussi à l'état de veille, ainsi que l'a signalé GUINARD, une sensibilité très grande à l'égard de la morphine. Nous nous proposons d'ailleurs de vérifier le fait pour d'autres hibernants.

D'après nous, *les variations de résistance des animaux à vie particulièrement oscillante sont étroitement liées au périodisme saisonnier de leurs manifestations vitales et en particulier de leur activité cérébrale.*

Je puis d'ailleurs mettre en relief ce fait que *la période de sensibilité est très courte et coïncide avec le moment où le pouvoir assimilateur est parvenu à sa limite ultime et a, par suite, accumulé le maximum de réserves.* Sont-ce ces réserves elles-mêmes qui exercent directement un rôle, sont-ce leur localisation, leur répartition ou leur surcharge qui modifient les réactions cellulaires? Je ne puis le dire. Ce que je sais, c'est que *la sensibilité commence à diminuer dès que l'histolyse devient prépondérante et qu'elle disparaît très rapidement,* puisqu'en moins de deux mois, l'animal est déjà dix fois au moins plus résistant. Au contraire, *la résistance ne diminue que très lentement,* car cinq mois environ après l'époque à laquelle elle est maxima, elle n'est environ que 2 fois et demi plus faible. Nous concluons donc que *l'animal est très lent à acquérir de la sensibilité, mais très prompt à la perdre.* Il doit en être de même pour la plupart des processus évolutifs.

Le choix du hérisson nous a donc permis, grâce à la longue amplitude de ses oscillations vitales, de saisir la relation qui existe entre la marche des processus intimes de la nutrition et celle de la résistance à un poison déterminé, agissant sur ces processus. Nous avons vu, en effet, plus haut, que la morphine ralentit manifestement la dénutrition, puisque nos animaux intoxiqués maigrissaient peu, malgré l'absence d'alimentation. Or, c'est précisément pendant la période où la dénutrition s'exagère au détriment de la vitalité que nous constatons la résistance, nous pourrions dire l'immunité s'il agissait d'une espèce distincte. Qu'il y ait une relation de cause à effet entre ces deux phénomènes, ce n'est pas ce que nous voulons prétendre, mais nous pensons qu'il doit y avoir entre eux une relation plus ou moins directe. Je pense que ces faits peuvent apporter quelques notions solides et précises en vue de l'interprétation des phénomènes de résistance et d'idiosyncrasie individuelles et spécifiques. *L'idiosyncrasie du hérisson d'été et l'état réfractaire du hérisson d'hiver sont en relation avec deux tendances opposées des échanges nutritifs,* ce qui montre bien l'importance que doit jouer l'immunité fonctionnelle, à côté des immunités humorale et cytologique.

Nos recherches conduisent enfin à cette conclusion pratique, c'est que la morphine doit être mieux supportée pour les organismes qui se

dénourrissent et se cachectisent. Leur tolérance est beaucoup plus grande, ainsi que nous espérons le démontrer prochainement. Nous pensons même que non-seulement l'action du médicament est pour eux beaucoup moins nocive, mais encore qu'elle ne peut qu'être bienfaisante à doses modérées, en raison du ralentissement de la dénutrition qu'elle détermine.

Nous continuons nos recherches avec l'apomorphine et les divers dérivés de la morphine : codéïne, héroïne, dionine, péronine.

Atropine.

Nos expériences ont été faites en injection hypodermique avec des solutions de *sulfate neutre d'atropine*, à des titres variant entre 1 pour 50 et 1 pour 500.

DATES de l'injection	DOSES par kilogr. en gr.	RÉSULTATS
17 juillet 1902	0,002	Survie.
21 » »	0,004	»
26 » »	0,008	»
31 » »	0,011	»
7 août »	0,03	»
6 septembre 1902	0,098	»
8 » »	0,102	Survie, mais malade.
26 novembre »	0,192	Survie, mais ne paraît pas malade.
13 » »	0,360	Survie, mais malade.
6 décembre »	0,415	Mort en moins de 5 heures.
25 septembre »	0,421	Mort en 20 minutes.
8 » »	0,498	Mort en 1 heure.

On voit que la dose mortelle minima est comprise entre 0,360 gr. et 0,415 gr. Chez le cobaye, les déterminations de LIVON (1) ont montré que la dose moyenne était de 0,5 gr. par kilogr. La résistance est donc un peu plus faible que chez le cobaye; mais en somme, elle en est très voisine, et nous pouvons admettre que les *Insectivores* sont, comme les *Rongeurs*, réfractaires à l'atropine. On sait que les *Carnivores* (chien, chat) y sont manifestement plus sensibles.

Nous voyons aussi que la résistance ne varie presque pas du mois de septembre au mois de décembre.

On sait d'autre part que l'atropine détermine des efforts opposés à

(1) LIVON : *Dict. de Physiol.* de RICHET, article « Cobaye », page 931.

ceux de la pilocarpine. Aussi, avons-nous voulu voir si cet antagonisme se manifesterait au point de vue de la dose, et c'est ce qui nous a engagé à entreprendre l'étude de cette dernière substance.

Pilocarpine.

Toutes les expériences qui suivent ont été faites avec le *nitrate de pilocarpine*, en solution à divers titres selon l'animal.

I. *Hérisson*. — Injections hypodermiques d'une solution à 1/500.

DATES	QUANTITÉS injectées par kilogramme	RÉSULTATS
8 août 1902	0,01	Survie.
8 septembre	0,021	Survie, mais malade.
14 »	0,040	Mort en 2 jours.
1er décembre	0,039	Survie.
25 »	0,054	Mort en moins de 24 heures.

On voit : 1° que la dose mortelle minima est comprise, en septembre, entre 0,021 gr. et 0,04 gr.; 2° que la résistance est un peu plus grande en décembre.

De plus, la sialorrhée débute presque aussitôt après l'injection des doses ci-dessus et se montre très abondante. Il se manifeste une vive agitation, surtout au début.

II. *Cobaye*. — Parmi les alcaloïdes dont Livon (1) a étudié la toxicité chez cet animal, la pilocarpine ne figure pas. Nous avons entrepris cette détermination avec la même solution qui nous avait servi pour le hérisson, et nous avons vu, qu'après injection intra-péritonéale, la dose mortelle minima était comprise entre 0,04 gr. et 0,046 gr., c'est-à-dire un peu plus forte que pour le hérisson.

0,046 gr. ont tué en 24 heures; 0,05 gr. en 12; 0,063 gr. en moins de 2; 0,099 en 1 1/2 h.

La dose de 0,0128 ne donne pas de sialorrhée, mais une légère hypersécrétion lacrymale au bout de 3/4 d'heure. Avec 0,03 gr., on n'observe pas encore de sialorrhée au bout de 3/4 d'heure. Avec 0,04 gr. je l'ai constatée au bout de 1 heure, avec 0,046 gr. au bout de 1 1/4 h., avec 0,05 gr. au bout de 30 minutes, avec 0,053 gr. au bout de 20 minutes. 0,063 gr. n'en donnent presque pas, et 0,099 n'en donnent pas du tout.

D'après ces résultats nous concluons que les hautes doses, rapidement

(1) Ch. Livon : Société de Biologie, nov. 1897, p. 979.

mortelles, ne sont pas sialorrhéiques. Les petites doses ne le sont pas non plus, mais provoquent du larmoiement.

La sialorrhée, déterminée par les doses moyennes, apparaît d'autant plus vite que ces dernières sont plus fortes. Mais elle est toujours tardive (1/2 heure à 1 1/4 h. après l'injection). Chez le hérisson, nous avons vu qu'elle était presque immédiate; en revanche, elle est, chez lui, beaucoup moins persistante.

Dans un cas, le cobaye résista à 0,05 gr., ce que je ne puis expliquer autrement que par une idiosyncrasie particulière. Mais la sialorrhée survint au bout de 20 minutes. *Sa plus ou moins grande rapidité n'est donc pas un indice du degré de toxicité.* Les déterminations que nous avons faites pour le rat et le lapin viennent à l'appui de cette conclusion.

La sialorrhée est également indépendante de l'hypothermie, car les hautes doses ont déterminé, chez le cobaye, une hypothermie intense, alors qu'elles n'étaient pas sialorrhéiques. Enfin, nous ajouterons : 1° que ce sont surtout les hautes doses qui occasionnent de la dyspnée; 2° que, tandis que, chez le hérisson, le début de l'intoxication est marqué par une grande excitabilité, chez le cobaye on note le plus souvent au contraire de la dépression (hésitation de la démarche, absence de vivacité, immobilité, flaccidité); 3° qu'on ne remarque ni frissons, ni convulsions, ni rigidité cadavérique.

III. *Rat blanc.* — Injections hypodermiques d'une solution à 1/500.

Nous concluons de nos expériences, que nous nous dispenserons de citer entièrement, que la dose toxique est comprise entre 0,307 gr. et 0,375 gr. Les hautes doses, rapidement toxiques, ne sont pas non plus sialorrhéiques; mais les autres le sont. La dose inférieure (0,05 gr.), qui donnait de la sialorrhée chez le cobaye au bout de 30 minutes environ, la provoquait chez le rat au bout de 2 à 3 minutes. Le rat se comporte donc à cet égard comme le hérisson, bien qu'il soit dix fois environ plus résistant. Nous verrons qu'il en est de même pour le lapin.

Le rat présente des frissons généralisés au début de l'intoxication. Pas de rigidité cadavérique.

IV. *Lapin.* — En injection sous-cutanée, la dose mortelle minima est comprise entre 0,257 gr. et 0,359 gr. En injection intra-veineuse, nous l'avons trouvée de 0,355 gr. environ, en opérant avec une solution à 1/100 dans l'eau salée physiologique.

Quelque soit le mode d'injection, la sialorrhée est presque immédiate. L'injection sous-cutanée ne détermine pas de convulsions; mais elles se montrent du commencement à la fin de l'injection intra-veineuse, qui n'est cependant pas tétanisante.

Expérimentant sur une portée de jeunes lapins, âgés de 15 à 23 jours, et dont le poids variait entre 200 et 350 grammes, nous avons vu que la dose toxique minima, en injection sous-cutanée, est comprise entre 0,2 gr. et 0,314 gr. et par conséquent un peu plus faible que chez l'adulte. En dehors de la sialorrhée, qui est immédiate, les caractères saillants de l'intoxication consistent en de l'hyperexcitabilité (suivie de prostration), des tremblements convulsifs généralisés et continus, et de fortes crises convulsives.

Ce fait vient à l'appui du rapprochement qu'a établi DESGREZ entre la pilocarpine et la choline, la triméthylamine et les sels ammoniacaux composés, dont on connait les propriétés particulièrement convulsivantes.

Je noterai aussi que chez le lapin, on observe très rapidement de la rigidité cadavérique.

En résumé, nous voyons qu'au point de vue de la dose mortelle minima, *on peut rapprocher d'une part le cobaye et le hérisson, d'autre part le rat et le lapin. Ces derniers sont environ dix fois plus résistants et présentent vis-à-vis de la pilocarpine un état réfractaire, analogue à celui qui a été signalé pour l'atropine.*

Il n'y a donc pas antagonisme, au point de vue de la dose toxique, entre l'atropine et la pilocarpine. Cependant, *l'état réfractaire est plus général pour la première substance;* pour la seconde, il est surtout prononcé chez le rat et chez le lapin. Qu'ont de commun ces deux animaux par rapport au hérisson et au cobaye? Nous ne le savons pas. Néanmoins, nous devons insister sur la spécificité des effets de cette substance, spécificité qui s'explique peut-être soit par une sensibilité plus grande des éléments inhibiteurs, soit des accélérateurs du cœur à l'action paralysante de la pilocarpine. De plus, nous remarquons entre les diverses espèces une variabilité plus grande dans les effets de la pilocarpine que dans ceux de l'atropine, ce qui nous porterait à croire à une constance plus grande chez les divers animaux des éléments sur lesquels agit cette dernière : nerfs inhibiteurs du cœur et nerfs centifuges moteurs.

CALMETTE (1) a invoqué, pour expliquer l'immunité naturelle à l'égard de l'atropine, le rôle phagocytaire des leucocytes. Après avoir montré que l'injection intracérébrale d'une dose très minime de cet alcaloïde provoque des accidents immédiats et la mort à brève échéance, fait qui a été également constaté par BRUNNEN, il a pu observer, en recueillant le sang, que tandis que le sérum ne contient que des traces d'atropine, la couche qui renferme les globules blancs, inoculée dans le cerveau, provoque au

(1) CALMETTE : Congrès de médecine de Lille, août 1899.

contraire rapidement des troubles graves caractéristiques. On doit donc admettre, dit CALMETTE, que les leucocytes des animaux naturellement réfractaires possèdent la propriété d'arrêter et de fixer dans leur protoplasma des poisons chimiques tels que les alcaloides. Ce résultat a été confirmé par LOMBARD(1).

Pour que cette explication de l'immunité naturelle fut parfaitement légitime, il faudrait, me semble-t-il, démontrer que les leucocytes des animaux sensibles à l'atropine ne possèdent pas cette propriété fixatrice. Le choix de l'atropine pour une telle démonstration ne me parait pas convenable, à cause des variations peu considérables de résistance des diverses espèces animales à l'égard de l'atropine. Aussi, je me propose de répéter ces expériences pour la pilocarpine, vis-à-vis de laquelle j'ai démontré *l'état réfractaire du lapin et du rat blanc.*

J'ajouterai une dernière remarque relative à la spécificité d'action de la pilocarpine et à la discordance qui existe entre la sensibilité physiologique et la résistance à la dose toxique. Nous avons vu, en effet, plus haut, que la rapidité de la sialorrhée n'est pas un indice du degré de toxicité. Enfin, tandis que chez le hérisson, le chat, le chien, la souris, le rat, le lapin, la sialorrhée est presque immédiate, elle est au contraire tardive chez le cobaye.

Nous poursuivons ces expériences chez d'autres espèces animales, et avec la muscarine, la choline, la triméthylamine, la nicotine, la cicutine, etc.

Strychnine.

Les résultats que nous rapportons ci-dessous ont été obtenus en été (août 1900) et sont relatifs au sulfate de strychnine.

Le titre de la solution employée a toujours été exactement de 1 gr. pour 400 centimètres cubes d'eau distillée. Elle était injectée avec une longue aiguille profondément sous la peau du dos.

Le poids des animaux a varié de 507 à 735 gr. Nos chiffres ont été *rapportés au kilogramme*, et pour qu'ils fussent comparables, nous avons admis comme dose mortelle celle qui tue dans l'espace de vingt-quatre heures.

Nous les résumons dans le tableau ci-contre.

Dans tous ces cas, dès que la mort est survenue, la rigidité strychnique s'est montrée presque immédiatement.

(1) LOMBARD : *Contribution à l'étude physiologique du leucocyte.* Thèse de la Faculté de médecine de Paris, 1901.

On voit d'après le tableau que les doses de 0,003 gr. à 0,006 gr. environ augmentent l'excitabilité de l'animal, sont susceptibles de donner des convulsions légères, mais permettent la survie.

EXPÉRIENCES	QUANTITÉS injectées	TOXICITÉ	OBSERVATIONS
I	0,003	Survie	Injection faite à midi. Une heure après, tremblements convulsifs de temps en temps. Cinq heures après persistent encore de petites secousses convulsives. L'animal est très éveillé. Six heures après, la respiration est anxieuse. 30 respirations par minute. La nuit, l'excitabilité de l'animal est encore augmentée.
II	0,0041	Survie	
III	0,0059	Survie	
IV	0,0070	Mort	Convulsions caractéristiques apparaissent 5 minutes après l'injection. Mort en un quart d'heure.
V	0,0078	Survie	
VI	0,0083	Mort	Convulsions. Mort en 40 minutes environ.
VII	0,0197	Mort	Convulsions débutent 10 minutes après l'injection. Mort en 50 minutes environ.

A partir de 0,0083 gr. la mort est fatale dans un bref délai. Dans l'expérience IV, elle est survenue avec 0,0070 gr ; mais la précocité des convulsions et la rapidité de la mort, par rapport aux animaux des expériences VI et VII, nous indiquent une susceptibilité particulière, individuelle, dont la raison nous est inconnue.

D'ailleurs, l'expérience V qui nous a montré la survie avec 0,0078 gr. nous porte à croire qu'il faut peut-être reculer au-dessus de 0,0070 gr. la dose toxique minima du sulfate de strychnine pour le hérisson.

En tous cas, il résulte de nos déterminations qu'elle est sûrement comprise entre 0,006 gr. et 0,008 gr. Nous admettrons qu'elle est de 0,007 environ.

Or, dans une récente communication(1) E. Maurel a fixé les doses de sulfate de strychnine minima mortelles pour certains vertébrés (*grenouille, pigeon, lapin* et *cobaye*). L'ordre de sensibilité croissante par rapport au kilogramme d'animal est le suivant 0,02 gr. pour la grenouille, 0,01 gr. pour le cobaye, 0,003 gr. pour le pigeon, 0,0007 gr. pour le lapin.

On voit que le hérisson vient se placer, comme sensibilité, *au mois d'août*, entre le cobaye et le pigeon. Il est donc un peu plus sensible que le cobaye, mais dix fois moins que le lapin.

(1) Maurel : Société de Biologie, séance du 21 juin 1902.

Le cobaye présente donc une résistance remarquable à l'égard de la strychnine, et récemment encore, LOMBARD(1) insistait sur son immunité relative vis-à-vis de cet alcaloïde dont il peut supporter des doses trois fois plus fortes que le coq, réputé jusqu'ici comme l'animal le plus réfractaire. OSTERWALD(2) a publié aussi à ce sujet des expériences qui sont en accord avec les précédentes.

Autres poisons.

Si nous récapitulons les résultats généraux des expériences que nous venons de rapporter, nous trouvons que l'ordre de sensibilité croissante est le suivant : lapin, hérisson, cobaye, à l'égard du chloral ; cobaye, hérisson, lapin, rat blanc, à l'égard de la morphine (si l'on tient compte, pour le hérisson, de la moyenne entre les valeurs extrêmes); cobaye, hérisson, à l'égard de l'atropine; rat blanc, lapin, cobaye, hérisson, à l'égard de la pilocarpine; cobaye, hérisson, lapin, à l'égard de la strychnine.

Nous voyons donc que, quelque soit le poison auquel on s'adresse, la hiérarchie de la résistance est la même. Pour la pilocarpine seulement, le hérisson se placerait après et non avant le cobaye, comme cela devrait être mais le chiffre qui nous a servi de base a été obtenu en septembre. Or, nous avons eu en décembre un chiffre plus fort, de sorte que si nous possédions la moyenne d'un cycle annuel, nous pouvons croire que l'ordre habituel serait rétabli.

Entre les quatre espèces que nous avons expérimentées, nous pouvons établir deux groupes, d'une part le cobaye et le hérisson, d'autre part le lapin et le rat blanc. Ils sont surtout distincts pour la pilocarpine, mais se retrouvent plus ou moins pour les autres poisons. Qu'est ce qui les distingue, et qu'est-ce qui rapproche les individus de chaque catégorie? Nous ne saurions le dire. Néanmoins il nous paraît intéressant de faire remarquer que l'ordre de toxicité des poisons pour les divers animaux a un caractère de spécificité qui le rend, dans une certaine mesure, indépendant de la nature même du poison considéré. La hiérarchie des organismes domine la diversité des actions toxiques, et si nous ne craignions d'être trop hasardeux, étant donné le nombre encore relativement restreint de nos expériences, nous dirions volontiers d'une façon schématique : ce ne sont pas les poisons qui tuent, ce sont plutôt les espèces qui meurent.

En d'autres termes, des doses variables de poison seraient nécessaires

---

(1) LOMBARD : Loc. cit.

(2) OSTERWALD : Arch. f. exp. Path. und Pharm., tome 44.

pour épuiser le coefficient de vitalité des êtres, mais ne changeraient pas l'ordre de leur résistance. Nous pensons donc que *l'action toxique doit être considérée comme la résultante spécifique beaucoup plus de la structure de l'organisme que de la constitution du poison,* ce qui prouve combien il importe de ne comparer les poisons que d'après leurs effets sur une même espèce.

La conception que nous émettons est d'ailleurs d'accord avec ce que MAUREL(1) a vu en étudiant, pour les éléments anatomiques, les lois d'électivité, et celles de gradation de toxicité et de sensibilité.

Nous continuons ces recherches chez les autres groupes de vertébrés.

En tous cas, nos expériences démontrent que si le hérisson est réfractaire aux venins et aux toxalbumines, il ne présente par contre aucune résistance spéciale à l'égard des poisons chimiques définis qui ont fait l'objet de nos expériences. Pour certains, il est plus sensible que le lapin et plus résistant que le cobaye; pour d'autres, c'est l'inverse.

Nous avons fait un certain nombre d'autres recherches avec l'aconitine, la cocaïne, la saponine, la cyclamine, la digitaline, la picrotoxine, l'ésérine, l'adrénaline, la nicotine, la cicutine, etc. Mais comme elles ne sont pas encore complètes, nous préférons attendre avant de les faire connaître.

L'immunité de cet insectivore ne se manifeste pas seulement à l'égard des venins et des toxalbumines, mais encore à l'égard d'un poison bien défini : la cantharidine.

Dans le but de contrôler l'opinion déjà ancienne qui attribue au hérisson l'immunité à l'égard des cantharides, L. LEWIN(2) lui a pratiqué des injections hypodermiques soit d'huile de cantharides, soit de cantharidate de potasse, et a obtenu la mort dans le premier cas avec 0,012 gr. de cantharidine, dans le second avec 0,044 gr. Mais ses expériences ne se rapportent qu'à deux individus et ont été exécutées en automne. De plus, la méthode qu'il a suivie ne comporte aucune précision scientifique. C'est ainsi qu'il n'indique pas le poids de l'animal, et qu'il s'est borné à injecter pendant plusieurs jours une dose faible de poison (5 milligr. de cantharidate) jusqu'à ce que la mort survienne. Ce procédé ne peut évidemment donner d'indication sur la toxicité réelle, en raison de la possibilité de l'accoutumance.

Nous avons donc cru nécessaire de reprendre cette question et avons injecté, en juillet dernier, à trois individus, des doses massives, afin de

(1) MAUREL : *Essai sur les lois paraissant régir l'action générale des agents thérapeutiques et toxiques*. Bulletin de thérapeutique, 1901.

(2) L. LEWIN : Deutsche med. Wochenschrift, 16 juin 1898, p. 373.

savoir au bout de combien de temps elles détermineraient la mort. Le titre de la solution employée était de 0,2 gr. p. 100.

Le premier, du poids de 435 grammes, a reçu le 26 juillet 18 c.c. de la solution, ce qui représente 0,082 gr. par kilogramme. Il est mort le 29, après avoir présenté une forte hématurie et perdu 75 grammes de son poids, soit 17 % environ, ce qui fait par jour 5,6 gr. % environ.

Le second, du poids de 390 grammes, a reçu le 31 juillet 10 c.c., ce qui représente 0,0512 gr. par kilogramme. Pendant plusieurs jours, il a manifesté des symptômes toxiques, car il ne mangeait qu'incomplètement sa ration de viande et n'absorbait pas son lait. Enfin, à partir du 8 août, il a présenté de l'hématurie et est mort dans la nuit du 7 au 8. Il ne pesait plus que 289 gr. et en avait donc perdu 101, soit 26 p. 100, ce qui fait par jour 3,7 gr. p. 100 environ.

Le troisième, pesant 420 gr., a reçu le 22 juillet 0,04 gr. par kilogr. Cinq jours après, il pesait 440 gr. Malheureusement, l'expérience n'a pu être suivie jusqu'au bout; mais on voit que la dose de 0,04 gr. avait permis l'augmentation de poids de l'animal.

En résumé, nous voyons qu'en juillet la dose de 0,082 gr. par kilogr. est toxique en trois jours, celle de 0,0512 gr. en sept jours, et que celle de 0,04 gr. permet la survie.

En revanche, en automne, voici les résultats que nous avons obtenus :

DATE	DOSE injectée par kilogr.	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
26 novembre	0,0168	Survie	L'animal ne m'a point paru malade.
6 décembre	0,026	Survie	Idem.
22 novembre	0,0392	Mort au bout de 2 jours	

Nous trouvons donc qu'en novembre, la dose toxique minima est comprise entre 0,026 gr. et 0,039 gr., par conséquent plus faible que celle que nous avions obtenue en juillet.

Le cantharidate est donc, parmi les poisons que nous ayons étudiés, le seul dont la toxicité diminue pendant la période hibernale. Ce fait nous paraît encore en relation avec la vie oscillante du hérisson. Lorsqu'il est plus sensible en été, il devient plus résistant en hiver; lorsqu'il est plus résistant en été, il devient plus sensible en hiver.

HARNACK a voulu revendiquer pour le hérisson une certaine immunité pour l'acide cyanhydrique, mais je dois dire que nous ne l'avons pas

constatatée dans deux expériences que nous avons faites, au *mois d'août*.

Dans l'une, nous avons injecté par kilogramme 0,034 gr. de cyanure de potassium. L'animal est mort au bout de 40 minutes, après avoir présenté les phénomènes asphyxiques habituels. Le sang extrait aussitôt après la mort, était très noir et s'est coagulé rapidement.

Dans une autre expérience, l'animal a succombé, en moins d'une demi-heure, après une dose de 0,0115 gr. par kilogr. Cinq minutes après l'arrêt de la respiration, nous avons ouvert le thorax et constaté que le cœur battait encore, mais deux minutes après, il était arrêté.

Nous concluons donc que le hérisson n'offre pas de résistance particulière au cyanure de potassium.

Paris, 12 juin 1903.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a/S.

Die Vergiftung durch salpetrigsaure Alkalien und ihr Verhältniss zur Ammoniakvergiftung

von

ERICH HARNACK.

Die Vergiftung durch salpetrigsaure Alkalien gehört wissenschaftlich unzweifelhaft zu den interessantesten, mag man auch von praktischen Gesichtspunkten aus ihre Bedeutung sehr gering anschlagen. Am Menschen mit Sicherheit beobachtete Vergiftungen durch Alkalinitrite zählen in der That zu den grossen Seltenheiten, weil es an der genügenden Veranlassung dazu mangelt. Zu technischen Zwecken wird allerdings das Natriumnitrit, z. B. zum Diazotiren der Azofarbstoffe verwendet. Zu therapeutischen Zwecken sind salpetrigsaure Salze zwar von englischen und amerikanischen Aerzten gegen Angina pectoris(1), Asthma und dgl. als Ersatz für die Alkylnitrite gelegentlich empfohlen und angewendet worden, ja selbst gegen Epilepsie, aber man scheint von dieser Therapie so gut wie gänzlich zurückgekommen zu sein, was bei der Giftigkeit jener Salze sicherlich nicht zu beklagen ist. Zufällige Vergiftungen durch Verwechselung des Natrium nitrosum mit Natrium nitricum (Chilisalpeter) sind auch sehr selten vorgekommen : über zwei derartige Fälle berichtet Collischon(2). In dem einen Falle erhielt der Patient fünf Tage hindurch im Ganzen 11,5 gr. Natr. nitrosum, in dem zweiten an zwei Tagen 5,5 gr. In beiden

(1) Vgl. z. B. Matth. Hay : *Nitrite of sodium in the treatment of angina pectoris.* Practitioner March 1883, S. 179.

(2) Collischon : Deutsche med. Wochenschrift, 1889, No 41.

Fällen stellten sich zunächst Symptome einer akuten Gastroenteritis ein, darauf diejenigen der Methämoglobinbildung im Blute mit ihren bekannten Folgen. Es traten nämlich beide Male intensive Cyanose, besonders der Mundhöhle, der Zunge und des Rachens auf. Ferner wurden leichte Somnolenz, Kraftlosigkeit, Neigung zu Ohnmachten und verlangsamte, vertiefte und etwas schnarchende Athmung beobachtet. Die *Diurese* war *gesteigert,* und aus der raschen Wiederausscheidung erklärt sich der Beobachter das ungemein schnelle Verschwinden der gefahrdrohenden Symptome. Nach Aussetzen des Mittels trat denn auch in beiden Fällen sofort Besserung und völlige Wiederherstellung ein.

Ein weiteres und zwar eigenartiges ätiologisches Moment für die Vergiftung könnte sich aus der Möglichkeit einer *Reduktion der Nitrate* zu Nitrit im lebenden Körper ergeben, auf welche Eventualität zuerst BARTH und BINZ(1) aufmerksam gemacht haben. Unmöglich ist das jedenfalls nicht, aber auch Vergiftungen durch Alkalinitrate gehören beim Menschen zu den grossen Seltenheiten.

Auf die Idee, salpetrigsaure Alkalien als *Fleischpräservesalze* zu verwenden, scheint man glücklicherweise bisher nicht verfallen zu sein.

Also an praktischer Bedeutung steht die Vergiftung durch Alkalinitrite jedenfalls hinter den Inhalationsvergiftungen durch die freie salpetrige Säure oder durch die Dämpfe von Alkylnitriten (Amylnitrit etc.), sowie hinter den ähnlichen Vergiftungen durch Nitro-körper etc., weit zurück.

Dagegen gehört sie, wie gesagt, wissenschaftlich zu den interessantesten, und zwar zuvörderst schon wegen der Frage, was denn dabei eigentlich das giftige Agens ist. Dass das salpetrigsaure Salz im lebenden Körper theilweise reducirt wird, ist selbstverständlich; denn sonst könnte es nicht als directes Oxydationsmittel aufs Blut wirken und Methämoglobin erzeugen; etwa nach Art des chlorsauren Kaliums. Bekanntlich geben die Nitrite ihren Sauerstoff, und zwar in activer Form, viel leichter ab, als die Nitrate und auch als das Kaliumchlorat. Also eine sofortige Reducirung des Alkalinitrits in Berührung mit der organisirten lebenden

(1) BARTH : *Toxikolog. Untersuchungen über Chilisalpeter.* Diss-Bonn, 1879; BINZ und GERLINGER : Archives internat. de pharmacodynamie, etc., IX, 1901, S. 441. Wenn übrigens BINZ bemerkt, dass die meisten Lehrbücher der Toxikologie jene Möglichkeit in Abrede stellen, und dafür als neueste Werke KIONKA und FRÖHNER anführt, so möchte ich darauf hinweisen, dass ich in meiner kurzen Bearbeitung der Vergiftungen (in EBSTEIN-SCHWALBE's Handbuch der prakt. Med., V, 1901, S. 856) die Möglichkeit eines solchen Vorganges nicht geleugnet habe.

Substanz kann uns nicht wunder nehmen, es fragt sich nur : zu was es reducirt wird, wo die Reduction hauptsächlich statthat und welche Rolle die entstandenen Reductionsprodukte etwa bei der Erzeugung einer Vergiftung spielen. Jedenfalls haben wir es bei der letzteren eventuell mit einer Mehrheit wirksamer Agentien zu thun, nämlich : A) *der ursprünglichen Substanz*, B) dem abgegebenen ***aktiven** Sauerstoff* und C) den aus a. entstandenen ***Reductionsprodukten.***

Dazu käme noch die weitere Möglichkeit, dass sich zugleich ein Theil des Nitrits im lebenden Körper zu ***Nitrat*** oxydirte (1), was dann eventuell das vierte Agens wäre. Durch die ***Reduktion*** könnten zunächst entstehen sauerstoffärmere N-verbindungen, sodann Stickstoff selbst und endlich, was keineswegs unwahrscheinlich ist, *Hydroxylamin* und *Ammoniak.* Mit dem letzteren wäre ein ganz neuartig wirkendes Agens entstanden (2), während ersteres in seiner Wirkung den Nitrit noch näher zu stehen scheint (3). Das Ion-NO_2 ist jedenfalls wirksamer als das Ion-NO_3, obschon auch das letztere, wie wir jetzt wissen, eigenartige Wirkungen besitzt, die man früher, verstrickt in die Theorie von der alleinigen Salzwirkung, übersehen hat. Das Ion-NO_2 ist aber auch wirksamer oder wenigstens sicherer wirksam als das Ion-ClO_3, das häufig in nicht unerheblicher Menge den Körper unverändert passirt, was bei ersterem doch wohl nur zu sehr kleinem Theile der Fall zu sein pflegt. Uebrigens wird nach NERNST das Alkalinitrit um so leichter reducirt, je weniger es ionisirt ist, d. h. das Ion-NO_2 ist weniger wirksam als das ganze Molekül.

Jedenfalls werden wir a priori bei der Vergiftung durch Alkalinitrit zu unterscheiden haben :

1., Die örtliche Wirkung auf den Magen und seine Umgebung, und zwar entweder als Salz-, resp. Ionenwirkung oder als örtliche Ammoniakwirkung; 2., die directe Alteration des Blutes etc. durch den abgegebenen Sauerstoff mit ihren weiteren Consequenzen und 3., die unmittelbare Wirkung entweder der ursprünglichen Substanz oder ihrer Umwandlungsprodukte auf das Nervensystem und andere Körpertheile. Man ersieht hieraus : die Sachlage kann unter Umständen eine sehr complicirte sein, und wir haben es vielleicht in dem einen Falle mit ganz anderen wirksamen Faktoren zu thun als in dem anderen! Es wird wesentlich darauf ankommen,

---

(1) Vgl. RÖHMANN : Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1881, V, S. 233.

(2) Vgl. RÖHMANN, l. c.; SPIEGEL : *Ueber die Ausscheidung von Salpetersäure.* Diss. Würzburg, 1894.

(3) Vgl. BRUNTON und BOKENHAM : Proceed. of the Roy. Soc., vol. 45, 1889, S. 352.

wie rasch, wie reichlich und wie vollkommen sich die Reduction oder auch vielleicht die Oxydation im einzelnen Falle vollzieht. Das kann wieder von der Menge des eingeführten Nitrits, aber auch von zufälligen und individuellen Verhältnissen abhängig sein.

Bei dieser Sachlage kann es nicht wunder nehmen, dass die bisher mit Vergiftungen durch Alkalinitrit an Thieren gemachten Erfahrungen scheinbare Widersprüche oder nicht unerhebliche Differenzen zu Tage gefördert haben.

Diese Verschiedenheiten bezogen sich einmal auf Art und Intensität der *örtlichen Veränderungen* im Magen und seiner Umgebung und sodann auf die Qualität der allgemeinen *Vergiftungserscheinungen*. Am übereinstimmendsten wurde stets die Thatsache der Methämoglobinämie berichtet. Die eingehendsten experimentellen Beobachtungen verdanken wir BINZ und seinen Schülern (1), sowie MASOIN (2).

Was die Veränderungen in der Magenschleimhaut anlangt, so fehlten sie in einem Theil der Fälle so gut wie gänzlich, während sie in anderen höchst intensiv waren. Es sei mir in letzterer Hinsicht verstattet auf eine eigene Beobachtung hinzuweisen. Ich habe die betreffenden Versuche zwar bereits vor zehn Jahren publicirt, aber an etwas versteckter, schwer auffindbarer Stelle (3) unter dem Titel « toxikologische Beobachtungen », daher ich mir erlaube die kurzen Protokolle hier wörtlich zu reproduciren.

I. — *Katze* von 2900 gr.

6 h. 5'. Ohne Anwendung von Narkose werden 5,0 gr. Natrium nitrosum purissimum in ziemlich concentrierter Lösung ohne Schwierigkeit in den Magen gebracht.

6 h. 10'. Es ist zweimaliges Erbrechen eingetreten, das Thier zeigt grosse Unruhe, es schreit kläglich, taumelt. Die Athmung wird sehr frequent.

6 h. 15'. Die Athmung ist sehr beschleunigt und zugleich mühsam. Es sind Zuckungen eingetreten, zuerst vereinzelt in den Oberschenkelmuskeln, dann allgemein in allen Extremitäten, so dass das Thier fortwährend Schwimm- und Tretbewegungen ausführt.

6 h. 20'. Heftige Dyspnoë; mässiger Durchfall, reichliche Harnentleerung, starke Salivation. Fibrilläre Zuckungen von gesteigerter Heftigkeit dehnen sich auf sämmtliche Körpermuskeln aus; es folgen ausgedehnte Streckungen der Extremitäten, Spreizen der Krallen. Tod etwa 15—20 Minuten nach Einführung des Giftes.

Sectionsbefund : Am *Herzen* nichts Besonderes; die *Lungen* sind, namentlich in den

---

(1) Vgl. BARTH, l. c.; BINZ : Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak. 13, 1881, S 137.

(2) MASOIN : Archives internationales de Pharmacodynamie, V, 1899, S. 307.

(3) Vgl. HARNACK : *Toxikolog. Beobachtungen*. IV, Berl. klin. Wochenschr., 1893, N° 47.

centralen Partien, bräunlich gefärbt. Das mikroskopische Bild zeigt Anhäufung von Blutkörperchen und Blutfarbstoff im Gewebe. Die *Magenschleimhaut* ist in toto stark geschwollen und gefaltet, gleichmässig *schwarzroth* gefärbt, die ganzen Magenwand mit gelöstem *Blutfarbstoff imbibirt*. Die Schleimhaut des *Darmes* ist geschwollen, gelockert, in einzelnen Theilen leicht geröthet. Das *Leberparenchym* ist weich, zeigt deutlich beginnende *Verfettung*, was durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt wird. In den *Nieren* erscheint die Rindensubstanz schmutzig-gelb, die Marksubstanz bräunlich verfärbt. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt Schwellung und Trubung der Epithelien in den Harnkanälchen, theilweise auch Fettinfiltrationen.

Kurze Zeit vorher war von mir der folgende Vergiftungsversuch mit *Ammoniaklösung* angestellt worden, dessen Ergebnisse an sich und im Vergleich mit dem obigen sehr lehrreich sind :

II. — Ausgewachsene kräftige *Katze*. 21. VI.

6 h. 20'. Ohne Anwendung von Narkose werden 10 c.c. einer wässrigen Ammoniaklösung (enthaltend etwa 1,0 NH_3) in den Magen gebracht, was nicht ganz ohne Schwierigkeit gelingt in Folge des starken Dampfdruckes und heftigen Würgens. Es tritt bald heftiges Erbrechen theils dunkler, theils weisslicher, sehr schleimreicher Massen ein.

6 h. 35'. Das Thier erscheint matt, die Zunge ist stark geschwollen und geätzt; reichliche Salivation, heftiges Thränen der Augen, Stimmlosigkeit. Die Athmung ist beschleunigt, mühsam, stossweise.

6 h. 40'. Wiederholtes heftiges Würgen und Erbrechen zäher Schleimmassen.

6 h. 45'. Das Erbrechen dauert fort. Das Thier scheint an heftigen Schmerzen zu leiden, da der Leib dauernd in der Kolikstellung verharrt. Die Gesichtsmuskeln spielen in unaufhörlichen Zuckungen, Salivation und reichlicher Thränenfluss.

6 h. 50'. Fortwährendes Erbrechen.

Allmählich hört das Erbrechen auf, das Thier wird ruhiger.

22. VI. An dem Thiere ist wenig Abnormes bemerkbar, es scheint sich ziemlich erholt zu haben, nimmt Nahrung zu sich, nur ist es völlig stimmlos.

23. VI. Am folgen Morgen (ca. 36 Stunden nach der Injection) wird das Thier todt und noch warm gefunden.

Sectionsbefund : Allgemeine Schwarzrothfärbung der geschwellten *Magenschleimhaut*, aber auch der ganzen Magenwand : theils Hyperämie und Hämorrhagie, theils *gleichmässige Imbibition mit gelöstem Blutfarbstoff*. Auf der Hohe der geschwellten Falten erscheint die Schleimhaut vielfach wie schwarz-verbrannt. Die *Leber* befindet sich im Zustand einer *enormen Verfettung*, ganz wie nach einer akuten Phosphorvergiftung von etwa 3-tägiger Dauer. Man kann sagen, die Leber ist in einen grossen Fettsack verwandelt, die in ihrer Form noch erhaltenen Zellen ganz mit Fett durchsetzt und geschwellt. Auch die Nieren weisen hochgradige Verfettung auf.

Das bei den vorstehenden Beobachtungen besonders Bemerkenswerthe zwar zunächst die enorme *Verfettung der Leber* etc. bei der Ammoniakvergiftung. Dass bei einer solchen hochgradige Verfettung der Leber eintreten *kann*, wenn auch nicht in allen Fällen in gleich ausgesprochener

Weise einzutreten *braucht*, war zwar einzelnen Toxikologen, wie namentlich dem erfahrenen TARDIEU, schon wohlbekannt, wurde indess meist nur ganz beiläufig oder gar nicht angeführt. Die Thatsache ist besonders in Hinblick auf die analoge Wirkung des Phosphors von hervorragendem Interesse, wenngleich Fettdegenerationen auch bei Vergiftungen durch fixe Alkalien, Säuren und dgl. vorkommen.

Nicht minder bemerkenswerth aber war die Uebereinstimmung der Sectionsbefunde in den beiden Versuchen, namentlich in Hinsicht auf die Beschaffenheit des Magens und der Leber. Dass die Verfettung der Leber bei der 3tägigen Ammoniakvergiftung einen weit höheren Grad hat erreichen können, als bei der kaum 20 Minuten dauernden Vergiftung durch das Natriumnitrit, ist selbstverständlich, ebenso dass bei der letzteren die Braunfärbung durch Methämoglobinbildung zur Beobachtung kam. Das Natriumnitrit erweist sich auch — da in beiden Versuchen annähernd äquivalente Mengen von $NaNO_2$ und NH_3 dargereicht wurden, — als das ungleich gefährlichere Gift. Das auffallendste war die Uebereinstimmung des *Magenbefundes*, der in dem ersten Versuche unmöglich allein auf örtliche Salzwirkung bezogen werden kann, sondern entschieden auf Ammoniakwirkung hinweist. Dieser Befund im Magen kann sich allerdings in beiden Fällen sehr wohl erst *postmortal* zu der beobachteten Ausdehnung entwickelt haben; eine ganz ähnliche postmortale Verstärkung der örtlichen Magenaffection ist z. B. bei der Vergiftung durch *Cyankalium* sicher beobachtet worden. Dass nach dem Tode, namentlich mit beginnender Fäulniss, die Reduction des Nitrits zu Ammoniak noch rascher als bei Lebzeiten vor sich gehen könnte, darf wohl angenommen werden.

Aber die damaligen Handelspräparate des Natriumnitrits reagirten trotz der Bezeichnung « purissimum » stark alkalisch, und enthielten Carbonat, während den wirklich reinen Alkalinitriten, wie sie jetzt auch in den Handel kommen, keine alkalische, sondern eine neutrale oder selbst schwach saure Reaction zukommt. Diese alkalische Beschaffenheit des Giftes konnte immerhin für die Ausbildung der örtlichen Gewebsveränderungen im Magen von gewissem Einfluss sein, und es schien mir daher wünschenswerth, die Versuche mit einem nicht alkalisch reagirenden Alkalinitrit zu wiederholen. Die Allgemeinwirkung des Nitrits soll übrigens nach MASOIN (l. c.) durch stärkere Alkalität des Blutes verzögert werden, was wohl begreiflich ist. Die in den beiden obigen Versuchen *bei Lebzeiten* beobachteten Vergiftungserscheinungen zeigen ebenfalls eine auffallende Uebereinstimmung, namentlich was die schwere Alteration der *Athmung* und die *Krämpfe* anlangt, die freilich bei der weit rapider verlaufenden

Vergiftung durch das Nitrit ungleich stärker hervortreten. Von einem *narkotischen* Zustande, wie er sonst wohl bei Nitritvergiftungen beobachtet worden, war in diesem Falle eigentlich nichts wahrzunehmen, und es war auch zur Klärung dieser Fragen erwünscht, noch weiteres Versuchsmaterial zu sammeln.

Ich theile nun im Folgenden zuvörderst einige Versuche mit, die von Dr ZIETZSCHMANN (1) im hiesigen Institute angestellt worden sind :

III. — *Katze*, 3500 gr.

18. VII. 10 h. 20'. Dem Thier wird 0,1 gr. *Natriumnitrit* (puriss. Kahlbaum, schwach sauer reagirend) in Milch vorgesetzt, da es nicht möglich ist, dem sehr scheuen und wilden Thiere mit der Schlundsonde beizukommen und Narkose vermieden werden soll.

Ungefähr nach 20 Min. ist die Schaale geleert

12 h. 25'. Das Thier scheint etwas ermüdet, beachtet jedoch aufmerksam seine Umgebung. Von Zeit zu Zeit durchläuft ein Zittern den Körper.

3 h. Defäcation von annähernd normaler Beschaffenheit.

4 h. Thier schläfrig, kein Zittern.

5 h. Wiederholtes Zittern am ganzen Körper.

19. VII. 9 h. 25'. Thier ist anscheinend gesund.

9 h. 45'. Heftiges Zittern, das Thier schliesst ab und zu krampfhaft die Augen.

10 h. 25'. Es wird nochmals 0,1 gr. *Natriumnitrit* in 150 c.c. Milch gereicht.

12 h. 30', ist die Schaale geleert.

4 h. Zittern am ganzen Körper, einem Schüttelfroste ähnlich. Augen zeitweise ganz geschlossen, das Thier aber nicht theilnahmlos.

4 h. 30'. Milch und Brot als Nahrung gereicht werden bis zum folgenden Tage nur theilweise verzehrt.

20. VII. 9 h. 45. Es wird nochmals 0,1 gr. *Natriumnitrit* in 150 c.c. Milch gereicht. Das Thier scheint kränker, ist apathischer als die Tage vorher.

21. VII. 9 h. 30'. Ein breiiger Stuhl ist entleert worden, Gesammtbefinden wieder besser.

10 h. Es wird nochmals 0,1 gr. *Natriumnitrit* in 150 c.c. Milch gereicht.

12 h. Schaale leer. Inzwischen hat das Thier coagulierte Massen erbrochen. Pupillen eng. *Urin* reagirt *alkalisch*, enthält Spuren von Eiweiss; *Nitrit nicht darin nachweisbar*.

7 h. Eine zweite Portion gelassenen Urins wird untersucht : Blaufärbung mit Diphenylamin, nicht mit Jodkaliumkleister.

22. VII. 10 h. Ueber Nacht ist reichlich dünner Koth abgegangen. Nahrung wird aufgenommen. Es wird nochmals 0,1 gr. *Natriumnitrit* in 150 c.c. Milch gereicht.

10 h. 20'. Schaale geleert.

4 h. 30'. *Urin* reagirt *sauer*, enthält Ammoniak. Reactionen auf *Nitrit negativ*.

23. VII. 11 h. 25'. Es wird nochmals 0,1 gr. *Natriumnitrit* in 100 c.c. Milch gereicht, was zwar sofort genommen, aber nicht vollständig verzehrt wird. *Harn* reagirt *alkalisch*,

---

(1) Vgl. ZIETZSCHMANN : *Ueber die Vergiftung durch salpetrigsaure Salze*. Diss., Halle, 1903.

giebt mit Diphenylamin Blaufärbung, mit Jodkaliumkleister + Schwefelsäure Violettfärbung.

24. VII. 12 h. 5'. Es werden 0,3 gr. *Natriumnitrit* in 150 c.c. Milch mit etwas Zucker gereicht, davon jedoch nur 80 c.c. (= 0,16 Nitrit) verzehrt. Harn (45 c.c.) reagirt schwach alkalisch, giebt mit Diphenylamin schwache Färbung, mit Jodkaliumkleister, sowie mit ERDMANN's Reagenz « Bagdad » keine Reaktion.

4 h. Während des Nachmittags ist Erbrechen eingetreten. Harn reagirt alkalisch, giebt mit Diphenylamin, Jodkaliumkleister und « Bagdad » positive Reactionen.

6 h. 30'. Thier zittert und erscheint etwas matt.

25. VII. 10 h. 15'. Es werden 0,3 gr. *Natriumnitrit* in 150 c.c. Milch mit Zucker gereicht.

10 h. 40', ist alles verzehrt.

11 h. 15'. Thier liegt auf der Seite, kann sich nicht aufrecht halten, ist theilnahmlos, schreit kläglich. Athmung sehr beschleunigt, Schaum vor den Munde, Pupillen ad maximum verengt, Abgang von festem Koth.

11 h. 20'. Wiederholtes klägliches Schreien, Athmung sehr beschleunigt, Pupillen haben sich erweitert.

11 h. 25'. Thier schreit fortgesetzt und liegt auf der Seite. Athmung stark beschleunigt, Pupillen wieder enger.

11 h. 30'. Thier macht krampfhafte Greifbewegungen. Pupillen ad maximum erweitert, Athmung sehr erschwert. Krampfhaftes Zittern der linken vorderen Extremität, ab und zu einige tiefe röchelnde Inspirationen.

11 h. 35'. Der ganze Körper ist opisthotonisch gestreckt. Pupillen sehr weit. Athmung schnappend, sehr mühsam.

11 h. 40'. Tod.

Die Vergiftung, von der Darreichung der ersten Dosis an bis zum Eintritt des Todes gerechnet, hatte demnach eine Dauer von etwas über einer Woche, während welcher Zeit das Thier ca. 1,05 gr. *Natriumnitrit* (= 0,3 gr. pro Kilogr. Gewicht) zu sich nahm, und zwar wurden an den sechs ersten Tagen gleichmässig je 0,1 gr. gereicht, an den beiden letzten grössere Dosen (die grösste zu 0,3 gr.) gegeben.

Die *sofort nach dem Verenden* des Thieres vorgenommene Section ergab folgenden Befund :

Zunge schiefergrau verfärbt. Ohren und Nase sehr blass. Muskulatur braun, ebenso sämmtliche inneren Organe, Blut chokoladenfarben. Lungen auf der Oberfläche sehr blass, hellbraun, auf der Schnittfläche sepiafarben. Ränder schaumhaltig, emphysematös aufgetrieben. Herz enthält dunkelbraunes Blut, das im Spektroskop den charakteristischen Methämoglobinstreifen zeigt. Leber dunkelbraun, beinahe schwarz, an der Oberfläche unregelmässige hellgelbe Inseln. Zupfpräparat zeigt unter dem Mikroskop zahlreiche Fettkugeln. Milz braun. Magenschleimhaut etwas geschwellt, blass, sonst ohne Besonderheiten. Darmschleimhaut sehr blass, an zahlreichen Stellen Ecchymosen von hellbrauner Farbe, Mesenterialgefässe tief dunkelbraunschwarz. Nieren : Gefässe der Kapsel sehr deutlich hellblau hervortretend, Rinde zeigt geringe Verfettung, dunkelbraun. Marksubstanz hellbraun. In der Blase gelber trüber Harn. Sämmtliche Reaktionen auf Nitrit (und Nitrat) negativ.

IV. — *Hund*, 7410 gr.

24. VII. 10 h. 20'. Dem Thier werden 0,2 gr. *Natriumnitrit* in Wasser gelöst per Schlundsonde in den Magen gebracht.

10 h. 35'. Läuft unruhig im Käfig umher.

10 h. 40'. Legt sich auf die Seite; Athmung etwas beschleunigt.

6 h. Der gelassene Harn reagirt alkalisch.

Reaktion mit Diphenylamin : positiv.

» » Jodkaliumkleister : negativ.

» » « Bagdad » : negativ.

25. VII. 10 h. 40'. Das Thier erhält 2,0 gr. *Natriumnitrit* in Wasser gelöst per Schlundsonde.

10 h. 45'. Erbrechen einer gallig gefärbten schaumigen Flüssigkeit.

11 h. Thier ist sehr unruhig, stöhnt zuweilen leise, legt sich von einer Seite auf die andere, wimmert. Athmung beschleunigt.

11 h. 10'. Thier unruhig, wimmert kläglich.

11 h. 15'. Abgang von Harn, Thier sehr unruhig, heult laut.

11 h. 20'. Thier liegt ruhig da, Athmung sehr beschleunigt.

11 h. 35'. Thier heult kläglich.

11 h. 45'. Es kann sich nicht recht auf den Beinen halten, taumelt wie schwindlich hin und her. Zunge grau.

3 h. 30'. Thier hat sich anscheinend völlig erholt, frisst mit gutem Appetite. Harn alkalisch, Reaktionen mit Diphenylamin positiv, mit Jodkaliumkleister und « Bagdad » negativ.

26. VII. Das Thier ist wieder ganz munter. Harn alkalisch, Reaktionen wie oben.

10 h. 30'. Das Thier erhält 2,0 gr. *Natriumnitrit* in Wasser gelöst per Schlundsonde.

10 h. 35'. Erbrechen reichlicher Speisereste.

10 h. 50'. Erbrechen. Thier wimmert, liegt auf der Seite. Athmung sehr beschleunigt, keuchend.

11 h. Zunge schiefergrau. Thier kann sich nicht auf den Beinen halten, taumelt wie betrunken hin und her, hat das Coordinationsgefühl verloren : Beine bleiben in ungewöhnlichen Stellungen liegen.

11 h. 5'. Zittern in allen Gliedern. Nadelstiche oder Quetschungen an den empfindlichsten Stellen lösen weder Schmerzensäusserungen noch sonstige Reaktionen aus. Das aus den Stichwunden ausfliessende Blut ist von dunkelbrauner Farbe.

11 h. 10'. Klonischer Krampf der rechten vordern, dann tonischer Krampf beider vorderen Extremitäten, der sich allmählich löst. Athmung viel langsamer als vorher.

11 h. 15'. Opisthotonus. Athmung unregelmässig, periodisch.

11 h. 20'. Wiederholte allgemein-tetanische Anfälle mit starkem Opisthotonus.

11 h. 22'. Nach einigen schnappenden Athemzügen tritt der Tod ein.

Im Ganzen wurden demnach hier 4,2 gr. Natriumnitrit gegeben : von der ersten Dosis à 2,0 gr. (= 0,27 gr. pro Kilogr. Gewicht) erholte das Thier sich wieder, während die zweite, tags darauf gereichte in knapp einer Stunde den Tod herbeiführte.

Sektion *gleich nach dem Tode :* Muskulatur normal gefärbt. — Lungen hellbraun,

Ränder emphysematös, an der Oberfläche einige begrenzte Ecchymosen. — Im Herzen dunkelbraunes Blut, das im Spektroskop den typischen Methämoglobinstreifen zeigt. — Leber stark braun, an der Oberfläche einzelne Blutergüsse und hellere Stellen. — Milz dunkelbraunroth. — Magen enthält eine reichliche Menge schaumiger Flüssigkeit. — Schleimhaut in toto geschwellt, im Fundus dunkelbraunroth verfärbt. Cardia und Pylorustheil dagegen blass. — Dünndarm zeigt durchweg dunkelbraune Flecken, die im Dickdarm allmählich verschwinden, so dass im untersten Abschnitte die Schleimhaut blass, ohne Blutaustritte. — Nieren : Rinde dunkelbraun, Mark blass, Oberfläche pflaumenblau mit einzelnen scharf begrenzten runden weissen Fleckchen. — Blase enthält trüben Harn, Reaktionen auf Nitrit negativ. Die arteriellen Gefässe sämmtlich dunkelbraun, chokoladefarben.

V. — *Katze*, 2550 gr.

1. VIII 10 h. 25'. Dem Thier werden 4,0 gr. *Natriumnitrit* in Wasser per Schlundsonde nicht ohne Schwierigkeit eingeführt.

10 h. 35'. Das Thier schreit einigemale kläglich. Athmung sehr beschleunigt, klarer Speichel vor dem Maule, zuckende Bewegungen (Greifbewegungen).

10 h. 40'. Athmung keuchend mit einzelnen tiefen Inspirationen, an Cheyne-Stokes erinnernd. Heftigste krampfhafte Bewegungen aller Extremitäten. Abgang festen Kothes, Thier jammert kläglich.

10 h. 43'. Sehr erschwerte Athmung, reichlich klarer Chordaspeichel.

10 h. 45'. Tetanus der hinteren Extremitäten. Leib in Kolikstellung. Tod.

Dauer der Vergiftung nach einer einmaligen Dosis von 4,0 gr. Natriumnitrit : 20 Minuten.

Sektion gleich nach dem Tode.

Alles Blut dunkelbraun. Lungen : rechte Lunge in allen drei Lappen tief dunkelbraun-violett verfärbt. (Es scheint also ein Theil der Salzlösung in die Lunge gerathen zu sein), Ränder heller, zum Theil ganz blass und emphysematös. Linke Lunge viel blasser als die rechte, Ränder stark emphysematös; in der Trachea schaumige Flüssigkeit. Leber hellgelb, nur am unteren Rande stellenweise braun gefärbt. ***Sie ist im Zustande einer hochgradigen Verfettung, bietet stumpfspitzen Gegenständen nur wenig Widerstand. Das mikroskopische Bild weist nur Fettkugeln auf, Leberzellen sind überhaupt nicht vorhanden.*** Nieren : Pyramiden dunkelbraun, Rinde etwas heller. Magenschleimhaut in toto geschwellt, Cardia geröthet, Fundus etwas blasser, auf der Höhe der Schleimhautfalten einige Blutaustritte ***Pylorus stark dunkelroth verfärbt, wie angeätzt.*** Darm : der an den Pylorus grenzende Theil zeigt auf ausgedehnten Strecken stark geröthete Partien, weiter nach abwärts nichts Bemerkenswerthes.

VI. *Kleine Katze*, 1550 gr.

4. VIII. 4 h. 27'. Dem Thier werden 3,0 gr. *Natriumnitrit* in Wasser per Schlundsonde ohne jede Störung eingeführt.

4 h. 30'. Das Thier schreit einigemale und erbricht wässrige Flüssigkeit in reichlicher Menge. Während zuvor das Thier sehr munter war, verkriecht es sich jetzt in eine Ecke und erscheint sehr matt und krank. Nach wiederholten starken Würgbewegungen tritt erneutes Erbrechen reichlicher Massen von wässrig-schleimiger Flüssigkeit ein.

4 h. 33'. Das Thier heult kläglich, Athmung sehr beschleunigt. Das Thier kann sich nicht mehr aufrecht halten, schreit ununterbrochen, legt sich dann auf die Seite und wird stiller. Greifbewegungun der linken vorderen Extremität, Pupillen sehr weit.

4 h. 37'. Sehr beschleunigte Athmung mit einzelnen tiefen Inspirationen.

4 h. 39'. Athmung wird langsamer, Thier wimmert leise.

4 h. 40'. Athmung sehr erschwert, Thier schnappt nach Luft Krampfhaftes Zusammenziehen des Körpers. Tod.

Dauer der Vergiftung nach einer Gabe von 3,0 gr. Natriumnitrit: 13 Minuten.

Sektion sofort nach dem Verenden :

Arterielles Blut in allen Theilen des Körpers dunkelbraun. Lungen blass, hellbraun, mit einzelnen abgegrenzten Blutaustritten an der Oberfläche; Ränder emphysematös. Leber im Zustande der Verfettung, blass-gelblich verfärbt, mit einzelnen dunkelbraunen Stellen (Blutaustritte). Mikroskopisches Zupfpräparat zeigt eine Anzahl von Fetttropfen bei geringer Anwesenheit von Leberzellen. Magenschleimhaut geschwellt, die Höhe der Falten im Fundus durch dunkelbraune Blutaustritte verfärbt. Darmschleimhaut geschwellt, sonst nichts Bemerkenswerthes, namentlich fehlen Blutaustritte, die jedoch an der Milz vorhanden sind. Nieren hellbraun verfärbt.

Schliesslich will ich zum Vergleich, namentlich mit den Versuchen I, V und VI, noch zwei *Ammoniakvergiftungen* an der Katze mittheilen, welche rapider verliefen, als es in Versuch II der Fall war.

VII. *Katze*. 2720 gr.

18. VI. 5 h. 15'. Dem Thier werden 10 c.c. einer 15 proc. *Ammoniaklösung* per Schlundsonde ohne wesentliche Schwierigkeit eingeführt.

5 h. 25'. Wiederholtes Erbrechen, anfangs blutgestreiften Schleimes, später auch bräunlich gefärbten Mageninhalts.

5 h. 30'. Das Thier liegt auf der Seite : hochgradige Dyspnoë, von Zeit zu Zeit Würgbewegungen, die Athmung wird immer frequenter, fliegend, unzählbar.

6 h. 35'. Das Thier richtet sich etwas auf, legt sich dann auf den Bauch. Speichelfluss; heisere Schreie werden ausgestossen.

6 h. 37'. Das Thier führt krampfhafte Bewegungen aus, läuft in gezwungenen Drehbewegungen sehr schnell einigemale im Käfig umher, fällt wieder auf die Seite.

6 h. 40'. Klonische Partialkrämpfe, namentlich der rechten Hinterpfote, Kratzbewegungen. Pupillen enorm weit.

6 h. 41'. Allgemeine heftige klonische Krämpfe der Körper- und Gesichtsmuskeln. Pupillen kontrahiren und dilatiren sich abwechselnd, die Bulbi werden gerollt. Heisere Schreie.

Jedoch erholt sich das Thier etwas, und erst am folgenden Tage (19. VI) tritt Vormittags der Tod ein.

Sektion wenige Stunden später :

Magen und zum Theil auch Oesophagus, sowie der erste Anfang des Duodenums stark geschwellt, tiefroth durch Imbibition von gelöstem Blutfarbstoff. Der übrige Darm

zeigt ausser mässiger Schwellung der Schleimhaut und leichter Röthung der Dickdarmmucosa nichts Besonderes. In der Bauchhöhle erhebliche Mengen lackfarbenen Blutes. Die dem Magen anliegenden Organe, und zwar gerade in den demselben benachbarten Flächen, sind stark in Mitleidenschaft gezogen. Die Leber, besonders im linken Lappen und an der unteren Fläche stark verfettet, consistenzlos. Die Lungen in den untersten Theilen hochroth, hypostatisch und entzündet. Nieren bräunlich verfärbt, beginnende Verfettung. Im Herzen flüssiges lackfarbenes Blut.

VIII. — *Katze*, 3020 gr.

5 h. 12'. Dem Thiere werden *nach eintägigem Hungern* 10 c.c. einer 15 proz. ***Ammoniaklösung*** per Schlundsonde ohne wesentliche Schwierigkeit eingeführt.

5 h. 15'. Viel blutig gefärbter Schleim entfliesst dem Maule oder wird heraus gewürgt. Kein eigentliches Erbrechen, reichlich Harn und fester Koth entleert. Das Thier springt wüthend gegen die Wände des Käfigs, stösst krampfhafte heisere Schreie aus.

5 h. 25'. Das Thier fällt um, es treten Krämpfe ein, anfangs mehr partial. Athmung schwer alterirt, mühsam, dyspnoisch.

5 h. 32'. Heftige Krämpfe von klonisch-tonischem Charakter werden allgemein. In einem lange anhaltenden Anfall der Art geht das Thier zu Grunde.

Sektion erst am folgenden Tage.

Anätzung der Mund- und Zungenschleimhaut. Im Magen und der unteren Hälfte des Oesophagus, sowie im Beginn des Duodenums die Schleimhaut stark geschwellt, gleichmässig tiefroth durch Imbibition von gelöstem Blutfarbstoff, auf der Höhe der Falten schwarzroth, mit einzelnen stärkeren hämorrhagischen Herden. Lungen hypostatisch, untere Lappen hochroth, entzündet, theilweise ödematös. Leber dunkelrothbraun, blutreich, Nieren blutreich, sonst an den Bauchorganen, dem rapiden Verlaufe entsprechend, nichts wesentliches zu bemerken.

N. B. Die starke Ammoniaklösung kam hier in den *völlig leeren Magen!* Dass etwa beim Einführen der Lösung irgendwie erheblichere Mengen in die Luftwege gelangt waren, liess sich nicht nachweisen.

Fassen wir die vorliegenden Beobachtungen etwas näher in 's Auge, so muss ich zunächst die eingangs ausgesprochene Behauptung wiederholen, dass *die Vergiftung durch Alkalinitrite wissenschaftlich zu den allerinteressantesten zählt.* Zunächst schon durch die erstaunliche Rapidität, mit der sie trotz des sehr bald eintretenden Erbrechens sich vollzieht. Wieviel *anorganische* Gifte giebt es denn, die *in den Magen* gebracht *binnen ca. 15 Minuten tödten?!*

Man könnte wohl die Frage aufwerfen, ob es überhaupt ein zweites giebt(1); denn die Tödtung geschieht durch Allgemeinwirkung und nicht

(1) Von dem wohl noch intensiver, aber ganz analog wirkenden ***Hydroxylamin*** sehe ich dabei ab. Im übrigen ist freilich die ganze Frage so zu sagen eine rein akademische.

etwa wie bei Aetzgiften, in erster Linie durch Zerstörung der Bauchorgane. Mir ist kaum noch ein *anorganisches* Gift bekannt, das — wenn auch in überletaler Dosis — in den Magen einer Katze oder eines Hundes gebracht in einer Viertelstunde tödtet. Das Alkalinitrit wird also in wenigen Minuten resorbirt, und seine Reduktion vollzieht sich im lebenden Organismus augenscheinlich mit der Promptheit und Sicherheit eines Reagenzglasversuches. Es giebt wohl kaum einen Reduktionsvorgang im lebenden Thierkörper, der sich mit solcher Rapidität vollzöge wie dieser. Der Beweis dafür ergiebt sich aus der Schnelligkeit und Intensität der Methämoglobinbildung im Blute und aus dem fast vollständigen Verschwinden des Nitrits als solchen. Wir kommen auf diesen letzteren Punkt noch zurück.

Was ist nun aber bei der Nitritvergiftung das eigentlich wirksame Agens? Das Ion-NO_2 als solches sicher nicht; denn das persistirt ja gar nicht, vielmehr in erster Linie der *active Sauerstoff* und erst in zweiter die Reduktionsprodukte, von denen doch eigentlich, abgesehen vom Hydroxylamin als Zwischenprodukt, nur das *Ammoniak* in Frage kommen kann. Von einer reinen Ammoniakvergiftung kann selbstverständlich keine Rede sein, aber andererseits stimmt die Vergiftung mit der Ammoniakvergiftung per os doch auf so manchen Punkten überein. Zunächst was die Veränderungen im *Magen* und in der *Leber* anlangt. Mag auch in meinem ersten Versuche der Umstand, dass das Präparat alkalisch reagirte, die örtliche Wirkung verstärkt und dazu beigetragen haben, dass die Reduktion zu Ammoniak schon im Magen reichlicher erfolgte: die an Ammoniakwirkung erinnernde Magenaffection fehlt doch auch in den übrigen Versuchen nicht. Das heisst, in dem Falle von langsamer Vergiftung (Versuch III) ist sie kaum wahrnehmbar, und überhaupt nur dann vorhanden, wenn relativ grosse Mengen des Nitrits auf einmal in den Magen gelangt sind. Das ist wohl begreiflich, da kleinere Mengen augenscheinlich so rasch resorbirt werden, dass zu ihrer Reduktion innerhalb des Magens keine Zeit mehr vorhanden ist. Es müssen immerhin schon einige Gramme Nitrit in den Magen gebracht werden, um dort soviel Ammoniak herzugeben, als zu einer intensiveren Lokalwirkung erforderlich ist. Gerade diese Erfahrung spricht dafür, dass es nicht das Nitrit selbst, sondern sein Reduktionsprodukt ist, das die örtlichen Veränderungen im Magen erzeugt. Von örtlicher Ammoniakwirkung kann wohl erst dann die Rede sein, wenn vorhandene Magensäure überneutralisirt worden, aber das wird hier ja schon durch das gleichzeitig vorhandene Na bewerkstelligt.

Auf Ammoniakwirkung lässt ferner die bei der Nitritvergiftung fast konstant zu beobachtende *Leberverfettung* schliessen. Freilich gilt es hier in der Schlussfolgerung doppelt behutsam zu sein; denn einmal kommen Andeutungen von Leberverfettung auch bei nicht vergifteten Thieren, die lange in der Gefangenschaft gehalten werden, namentlich bei Katzen, nicht so selten vor. Indess ist in den obigen Versuchen die Erscheinung doch eine zu konstante, um nicht mit der Vergiftung in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden zu müssen. Sodann aber ist, wie schon oben bemerkt, Verfettung der Leber bekanntlich eine bei recht verschiedenartigen Vergiftungen zu beobachtende Theilerscheinung. Die letztere tritt hier aber so rapid ein, dass man annehmen darf, das Gift sei in flüchtiger Form direct aus dem Magen in die Leber eingedrungen. Das könnte nun entweder im Magen frei gewordene salpetrige Säure sein, die erst in der Leber reducirt wird, oder durch Reduction bereits im Magen gebildetes Ammoniak. Diese Alternative lässt sich vorläufig wohl nicht mit voller Sicherheit entscheiden, zumal Leberverfettung sowohl bei Säure- wie bei Alkalivergiftungen auftreten kann.

Eine weitere Frage ist nun die, ob auch bei den Allgemeinerscheinungen der Nitritvergiftung eine Ammoniakwirkung theilweise mit im Spiele sein kann. Dass in erster Linie der *aktive Sauerstoff* als das wirksame Agens anzusehen ist, kann kaum einem Zweifel unterliegen; d. h. die Nitrite gehören, wie wohl allgemein anerkannt ist, zu den *unmittelbar oxydirenden* Giften. Aber es erhebt sich hier, wie in so manchen analogen Fällen, zuvörderst die Frage, wie weit die allgemeinen Vergiftungserscheinungen bei Lebzeiten unmittelbar oder erst mittelbar, d. h. infolge directer Blutalteration, hervorgerufen werden.

In dieser Hinsicht möchte ich mich nun unbedingt der Auffassung von BINZ (1) anschliessen, wonach die Affection des Nervensystems bei der Vergiftung grossentheils als eine *directe* Wirkung des Nitrits anzusehen ist; denn BINZ hat ein typisches Bild reiner Gehirnnarkose in Fällen zu konstatiren vermocht, in denen der Streifen des Methämoglobins im Blutspektrum noch gar nicht erkennbar war, und wir haben diese Beobachtung bei unseren Versuchen bestätigen können. A priori ist es auch gewiss wahrscheinlich, dass ein starkes chemisches Agens die Nervenzellen eher direct, als auf dem Umwege der Blutalteration beeinflussen wird, und es sprechen auch so manche Beobachtungen dafür, dass ein bloses Vorhandensein von Methämoglobin im lebenden Blute an sich

(1) BINZ: Virchow's Archiv, Bd. 113, 1888, S. 1; Bd. 118, 1889, S. 121.

noch keine schweren Störungen des Allgemeinbefindens zu bewirken braucht.

Seit der genaueren Erforschung der Kohlenoxydvergiftung besteht immer noch eine gewisse Neigung, bestimmte Vergiftungen (conf. Schwefelwasserstoff, Blausäure, etc.) als sogenann e Blutvergiftungen anzusehen, und auf solche zurückzufühen. Das ist aber, wie schon wiederholt und einwurfsfrei festgestellt worden, eine unrichtige Auffassung. Namentlich ist es durchaus unzulässig, einen solchen Schluss aus dem Umstande zu ziehen, dass das im Reagenzglase mit dem betreffenden Gift behandelte Blut direkte Veränderungen erleidet; denn sonst müsste man die Vergiftung durch Alkohol, Chloroform, Aether, Phenol, etc. etc. ebenfalls als Blutvergiftung ansehen (1).

Bei der Nitritvergiftung liegt nun freilich die Sache insofern anders, als hier die directe Blutalteration schon bei Lebzeiten eintritt und sich verhältnissmässig rapide zu entwickeln pflegt. Indess erstens ist sie bei Thieren, die nach grösseren Gaben am schnellsten sterben, am wenigsten ausgebildet, was mit voller Sicherheit gegen die obige Auffassung spricht, und zweitens müsste die Nitritvergiftung, beruhte sie lediglich auf Methämoglobinbildung im Blute, mit der Vergiftung durch *Kaliumchlorat,* obschon auch diese nicht ausschlieslich auf der Blutalteration zu beruhen braucht, annähernd identisch sein. Das ist nun aber keineswegs der Fall: einmal verläuft die Vergiftung durch Kaliumchlorat im allgemeinen viel protrahirter, mehr subakut, und ausserdem gehen bei dieser, wenn sie nicht, was seltener vorkommt, in wenigen Stunden tödtet, zahlreiche Blutkörperchen zu Grunde, bilden Niereninfarkte und Harnsedimente und verstopfen die Harnkanälchen, so dass der roth- bis schwarzbraune Harn immer spärlicher wird bis zur Anurie und urämische Erscheinungen eintreten. Von alledem ist bei der Nitritvergiftung nicht die Rede, der

(1) Das stärkste in dieser Hinsicht leisteten neuerdings die freilich für toxikologische Fragen nicht kompetenten Chemiker BERGELL und PSCHORR (Zeitschr. für physiolog. Chemie, Bd. 38, S. 16), welche den Werth der wichtigen Entdeckung VAHLEN's, wonach einem dem Morphinmoleküle nahe stehenden Phenanthrenderivate (Epiosin) morphinähnliche Wirkungen zukommen durch den Einwurf zu verringern suchten, die narkotischen Wirkungen seien Folgen einer Methämoglobinbildung im Blute. Indess treten jene Wirkungen bei Warm- und Kaltblütern ein, ohne dass sich eine Spur von Methämoglobin im lebenden Blute nachweisen liesse, und der Umstand, dass das im Reagenzglase mit Epiosin versetzte Blut unter Methämoglobinbildung alterirt wird, ist für die Deutung jener Vergiftung völlig belanglos, wie VAHLEN unzweideutig bewiesen hat.

Harn wird im Gegentheil reichlicher abgesondert und bleibt bis auf eine eventuelle alkalische Reaktion normal. Bei protrahirter Nitritvergiftung ist zwar die Methämoglobinbildung schon hochgradig genug, aber solche Grade von Schwarzfärbung des gesammten Körperinnern, wie sie z. B. schon nach 10-stündiger Kaliumchloratvergiftung bei Katzen etc. vorkommt, habe ich bei jener doch nicht beobachten können. Immerhin wird man die Möglichkeit einräumen müssen, dass auch bei der Nitritvergiftung die direkte Blutalteration nicht ohne Einfluss auf das Gesammtbefinden, die Athmung etc. zu sein braucht. In noch höherem Grade könnte das bei Vergiftungen durch Einathmung freier salpetriger Säure der Fall sein, zumal bei dieser Art der Vergiftung die Alkalität des Blutes unmittelbar verringert wird, was für den Gesammtorganismus jedenfalls nicht gleichgiltig ist. Wenn nun aber auch die bei der Nitritvergiftung eintretenden Allgemeinerscheinungen zumeist auf eine directe Beeinflussung des Nervensystems durch das Gift zurückzuführen sind, so fragt es sich doch ob nicht die Reductionsprodukte des Nitrits, speciell das Ammoniak, eventuell zu der Gesammtwirkung beizutragen im Stande sind.

Die bisherigen Beobachtungen, mit Einschluss der unsrigen oben mittgetheilten, zeigen, dass bei einem Theil der vergifteten Warmblüter Erscheinungen von Anästhesie, Narkose, Somnolenz, Apathie etc. eintreten; bei einem anderen Theil dagegen (cf. vor allem unseren Versuch I) von vorneherein die allerheftigsten Convulsionen. BINZ weist bereits darauf hin, dass es die mässigen Gaben sind, die das erstere, die starken Dosen, die das letztere veranlassen. Dass ein Gift in kleineren Mengen Abschnitte des centralen Nervensystems lähmt, in grösseren Gaben andere Abschnitte desselben heftig erregt, wäre zwar nicht undenkbar, doch immerhin merkwürdig. Viel leichter liesse sich der Sachverhalt begreifen, wenn das krampferregende Gift eben ein anderes wäre als das narkotische, und da liesse sich in Bezug auf das erstere nur an die Reduktionsprodukte des Nitrits, vor allem an das Ammoniak denken, dessen krampferregende Wirkung bekannt ist. Nach kleineren, aber immerhin letalen Dosen des Nitrits treten Convulsionen, wenn überhaupt, nur als Terminalerscheinung (Erstickungskrämpfe) ein; bei Kaninchen scheinen sie sogar vollständig zu fehlen (MASOIN), während hier die vasomotorischen Lähmungen stark hervortreten. Dagegen stellen sich nach grösseren Dosen die Convulsionen von vorneherein als selbständige Vergiftungserscheinung ein (cf. oben Versuche I, V und VI). Das ist wohl erklärlich, wenn man erwägt, dass vom Ammoniak immerhin schon beträchtlichere Mengen erforderlich sind, um vom Blut aus krampferregend zu wirken. Freilich

ein zwingender Beweis dafür, dass bei akutester Nitritvergiftung wie im Magen etc. so auch vom Blute aus das Ammoniak als toxisches Agens mitwirkt, ist noch nicht geliefert. Da indess das Alkalinitrit zweifelsohne tödtet, indem es reducirt wird — welcher Vorgang sehr wohl innerhalb der Nervenzellen sich abspielen kann — so ist nicht recht einzusehen, warum nur der aktive Sauerstoff wirken und nicht auch das Reductionsprodukt an der Wirkung participiren soll.

Man könnte ja daran denken, bei den vergifteten Thieren quantitative Ammoniakbestimmungen im Harn auszuführen, aber erstlich spielen sich gerade diese akutesten Nitritvergiftungen äusserst rapide, binnen 15 Minuten ab, zweitens wäre mit dem Nachweis, dass der Harn etwas ammoniakreicher wird, auch nicht viel gewonnen, und endlich wissen wir ja, dass das Ammoniak aus dem Blute keineswegs als solches in den Harn überzugehen braucht.

Dass das Alkalinitrit im lebenden Organismus sehr rasch und unter Umständen nahezu vollständig reducirt wird, ist sicher bewiesen; einmal durch die Thatsache der oxydativen Wirkung (Methämoglobin) und sodann durch den Umstand, dass die salpetrige Säure des Nitrits fast völlständig im Körper verschwindet (*Spiegel-Röhmann*).

Wir haben bei unseren Versuchen auch auf diese letztere Frage Bedacht genommen, und konnten nur im III. Versuche (bei wiederholter Zufuhr kleinerer Nitritmengen) hie und da Spuren von salpetrigsauren Verbindungen im Harn nachweisen. In der Regel fielen die Reaktionen auf Nitrite negativ aus, in dem der Leiche entnommenen Harn stets. Dagegen fanden sich wiederholt (nicht immer) Spuren von Nitraten, die also durch Oxydation eines geringen Theiles des Nitrits entstehen (*Röhmann*). Allerdings verursacht der qualitative Nachweis des Nitrits im Harn einige Schwierigkeit: er ist nur dann als gelungen anzusehen, wenn ausser der Reaktion mit *Diphenylamin* auch eine der für das Nitrit allein spezifischen Reaktionen positiv ausfällt. Fallen letztere negativ aus, die mit Diphenylamin dagegen positiv, so kann man nur auf die Anwesenheit von Nitraten schliessen.

Die bekannteste Reaktion auf Nitrite ist die mit *Jodkalium-Stärkekleister* in mit Schwefelsäure angesäuerter Lösung: Nitrite geben unter diesen Umständen unmittelbare Blaufärbung, während es bei Nitraten erst noch eines gleichzeitigen Reductionsvorganges bedarf. Natürlich muss dabei die Anwesenheit sonstiger Oxydationsmittel (H_2O_2, Eisenoxyd, Jodsäure, etc.) ausgeschlossen sein.

Nach Fresenius lässt sich noch die Anwesenheit von einem Millionstel

Nitrit in Wasser erkennen, wir machten beim Vermischen gleicher Volumina wässriger Na-nitritlösung mit angesäuertem Jodkaliumkleister die folgenden Beobachtungen, und zwar in nicht verdunkelten Röhrchen :

NITRIT : WASSER	REAKTION
1 : 500	tiefblaue Färbung.
1 : 5000	desgleichen.
1 : 50000	hellblaue Färbung.
1 : 250000	deutliche, sehr hellblaue Färbung.
1 : 500000	eben noch wahrnehmbare Färbung.

Leider verhält sich nur der Harn anders als reines Wasser : die Farbe des Harnes und die Gegenwart gewisser Substanzen verdeckt die *schwache* Blaufärbung oder hebt sie, falls im ersten Augenblick entstanden, sehr rasch wieder auf. Ist daher die Nitritmenge im Harn keine zu minimale, so kommt man mit mässig verdünntem Harne noch eher zum Ziele als mit unverdünntem. Der Ersatz des Jodkaliumkleisters durch Jodzinkstärkelösung scheint, soweit es sich um Harn handelt, keine besonderen Vorzüge zu gewähren, zumal in jener Lösung, namentlich durch Einfluss des Lichtes, spontane Zersetzung und Blaufärbung eintreten kann.

Eine zweite, oben bereits erwähnte und sehr empfindliche Reaktion, nämlich die mit *Diphenylamin,* fällt leider für Nitrite wie Nitrate gleich positiv aus. Ihre Anwendung geschah in der Weise, dass der filtrirte Harn im Reagenzglase auf eine kleine Menge der Lösung von 0,01 gr. Diphenylamin im 100 c.c. conc. Schwefelsäure aufgeschichtet wurde, wobei das Auftreten eines mehr oder weniger dunkelblauen Ringes die Gegenwart der gesuchten Stoffe verrieth. Die Farbe verblasst wieder bei längerem Stehen. Auch bei dieser Reaktion ist die Abwesenheit anderer starker Oxydationsmittel Bedingung. Im Betreff der Schärfe der Reaktion in rein wässriger Na-nitritlösung machten wir die folgenden Beobachtungen :

NITRIT ZU WASSER	REAKTION
1 : 5000	tiefblauer Ring.
1 : 50000	desgl.
1 : 500000	blauer, sehr deutlicher Ring.
1 : 1000000	hellblauer Ring, langsamer entstehend.
1 : 5000000	ganz hellblauer Ring, sehr allmählich entstehend, aber deutlich erkennbar.

Demnach ist die Reaktion noch weit schärfer als die obige, und lässt noch 1/5 Millionstel Nitrit in reinem Wasser erkennen, aber auch hier

ist der Nachweis im Harn nicht so leicht als in rein wässriger Lösung.

Nitritreaktionen, die auf Gelbfärbung beruhen, sind natürlich für den Harn kaum brauchbar, wie die beiden von GRIESS angegebenen. Eine auf Rothfärbung beruhende, von H. ERDMANN(1) erfundene, ist in unseren obigen Protokollen als « Bagdad » bezeichnet worden.

Die Ausführung der Prüfung geschieht nach ERDMANN in folgender Weise : « 50 c.c. des zu prüfenden Wassers werden mit 5 c.c. einer salzsauren *Sulfanilsäurelösung* (2,0 krystallis. sulfanilsaures Natrium im Liter) versetzt und nach 10 Minuten etwa 0,5 gr. 1-*Amido*-8 *naphtol*-4-6-Disulfosäure in fester Form (als saures Alkalisalz) in Mischung mit Natriumsulfat zugegeben. Es tritt bei Anwesenheit von salpetriger Säure eine leuchtende bordeauxrothe Färbung ein, welche in einer Stunde ihre volle Intensität erreicht. »

Diese als sehr empfindlich bezeichnete Probe hat sich für den an sich schon gefärbten Harn nicht als sehr zweckmässig erwiesen, da eine ganz schwache Rothfärbung eben nicht mehr sicher erkennbar ist. Die Reaktion fiel zwar hie und da positiv aus, jedoch nicht in den Fällen, wo auch die anderen Reaktionen kein Resultat ergaben.

Es geht also auch aus unseren Beobachtungen hervor, dass von dem in den Magen reichlich eingeführten Natriumnitrit im besten Falle nur ein kleiner Bruchtheil unverändert, beziehungsweise in Nitrat verwandelt, in den Harn übergeht.

Auf Grund dieser Thatsache, sowie der Methämoglobinbildung im lebenden Blut darf der Satz : *das Alkalinitrit tödtet, indem es oder dadurch dass es reducirt wird,* wohl für erwiesen gelten. Dass bei rapider Tödtung — mehrere Gramme bei Hund oder Katze in den Magen — die Reductionsprodukte, speciell das Ammoniak, an der Wirkung participiren, kann wohl als wahrscheinlich erachtet werden. Im Uebrigen bleiben immer noch so manche theoretischen Fragen offen, die sich an die wissenschaftlich so interessante Vergiftung durch Alkalinitrit anschliessen.

Halle, im Juni 1903.

---

(1) H. ERDMANN : Berichte der deutsche chemische Gesellschaft, 1900, S. 210.

Travail du Laboratoire de la Clinique médicale de l'Université de Gand et du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital civil.

Etude sur la Variole et la Vaccine

PAR LES DOCTEURS

H. DE WAELE
Assistant à l'Université de Gand.

ET

E. SUGG
Directeur du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital civil.

Historique.

Les observations de Jenner avaient démontré d'une façon précise que la vaccination par le virus du *cow-pox* immunise contre le *small-pox* ou *variole*. Il en avait déduit le grand avantage qu'il y a à rejeter la méthode ancienne et relativement dangereuse de la *variolation*, pratiquée en Chine et, au 18e siècle, en Grèce, d'où elle avait été importée en Angleterre par Lady Wortley-Montagu, et à la remplacer par la vaccination au cow-pox, appelée depuis jennérienne.

Il en était arrivé à conclure à une parenté très étroite, voire même à l'identité de la variole, du cow-pox et du horse-pox (grease), ou mieux de leurs virus respectifs.

Néanmoins cette relation ne fut pas admise sans conteste et les trois quarts de siècle qui suivirent immédiatement la remarquable étude furent occupés par les discussions entre les *unicistes* et les *dualistes*, basées sur des observations cliniques et des inoculations empiriques.

La question sembla définitivement tranchée en 1865, dans le sens de la dualité, par la commission lyonnaise (Chauveau).

Une longue série d'efforts fut consacrée à la recherche, par les

méthodes bactériologiques, de l'agent infectieux de la variole, sans amener toutefois de progrès réels dans la question. Entretemps furent faites de nouvelles expériences par inoculations empiriques. La théorie uniciste, cette fois, reprit du terrain, s'imposa même peu à peu, de façon à être admise presque généralement aujourd'hui. Comme dit Nocard « l'identité » de la variole et de la vaccine est bien près d'être démontrée, mais cette » preuve expérimentale ne serait-elle pas donnée, qu'une même conclusion » s'imposerait encore : les deux infections sont très voisines et elles » procèdent d'une commune origine. »

Ceci nous autorise à réunir dans la bibliographie les données se rapportant aux deux questions connexes, d'autant plus que la plupart des auteurs s'en sont occupés simultanément.

Chauveau démontre en 1868 que le virus du vaccin est lié aux éléments corpusculaires.

En 1866, Coze et Feltz avaient signalé dans le sang de varioleux des microbes en chapelets et les retrouvent, en 1872, dans une vésicule variolique.

En 1872, également, le botaniste Cohn décrit, dans les pustules vaccinales, des micrococques qui se multiplient en chambre humide et qui se présentent alors en amas et en chaînes : il confond manifestement ce qui plus tard devait s'appeler des staphylocoques et des streptocoques.

Klebs (1879) décrit dans les vésicules varioliques et dans le vaccin des micrococques qu'il interprète comme spécifiques et qu'il croit retrouver disposés en tétrades dans le mucus laryngé d'un varioleux.

Weigert (1874), Cornil et Babès (1883) montrent des micrococques logés dans le corps muqueux de la papule variolique.

En 1883 Koch et Feiler isolent du vaccin diverses espèces de micrococques et essayent avec la culture de deux de ces espèces des inoculations sur l'homme, sans résultats.

Dougall, en 1886, obtient avec le vaccin des cultures de micrococques qui reproduisent faiblement et incomplètement les lésions vaccinales chez l'homme, mais ces cultures contiennent des espèces microbiennes différentes.

Quist, en 1883, avait publié des résultats analogues.

Guttmann, en 1886 et 1887, applique le premier la méthode des cultures en milieux solides au contenu des vésicules et pustules varioliques. Il y trouve, ainsi que dans la varicelle, des micrococques divers qu'il conclut être des races diverses de staphylocoques.

Barreggi (1886) trouve aussi des micrococques dans le vaccin mais ne parait pas avoir eu des cultures pures.

Marotta (1886) trouve dans une pustule variolique un microcoque en tétrade qui, en culture, paraît être un staphylocoque et qui aurait donné chez le veau des pustules vaccinales.

Voigt étudie en 1885 et 1887, par la méthode des plaques, le vaccin animal. Il isole des microcoques divers et essaie avec des cultures pures en gélatine des inoculations, dont une aurait été positive.

M. Schulz (1887) signale un fait curieux, que nous expliquerons dans le cours de notre travail : il peut arriver que le vaccin ne donne pas de cultures en gélatine, et cependant avec le liquide de condensation on peut obtenir des pustules chez le veau.

En 1887, aussi, paraît un travail important, celui de Garré; cet auteur trouve dans le vaccin des microcoques à caractères distinctifs spéciaux, différents de ceux du staphylocoque, mais qui ne donnent que des résultats négatifs à l'inoculation. Dans 4 cas de variole, au stade d'invasion il recueille du sang. Celui-ci, ensemencé en des milieux différents, se montre stérile. A l'autopsie de trois de ces cas, il prélève le contenu de quelques vésicules, en y pénétrant par en dessous, du côté dermique, et obtient des cultures pures de streptocoques : celles-ci ne vécurent que deux semaines. A l'une de ces autopsies il retire, du rein et de la rate, du streptocoque pur également. Dans un phlegmon de la cuisse il retrouve encore du streptocoque. Il croit toutefois qu'il s'agit d'infections complémentaires.

Tenholt (1887) isole de la lymphe vaccinale diverses espèces de microcoques (staphylocoques), deux bacilles et deux levures.

Hlava (1887) trouve dans les pustules varioliques divers microcoques (staphylocoques).

C'est en 1887 que v. d. Loeff et L. Pfeiffer arrivent séparément, à défaut de résultats satisfaisants avec les microbes isolés des pustules de variole, à des conclusions tendant à chercher le virus de la variole et de la vaccine dans le groupe des sporozoaires (l'hématozoaire du paludisme avait été découvert en 1880).

Dès ce moment, il s'établit dans les recherches un double courant. Quelques auteurs suivent encore la voie ancienne et veulent arriver à la solution du problème par la découverte d'un microbe. L'autre voie, au contraire, semble attirer dans la direction nouvelle les chercheurs les plus nombreux.

Successivement apparaissent le travail confirmatif de Helfaut (1890) et une nouvelle étude de L. Pfeiffer (1891); en 1892 Guarnieri essaie de cultiver, sur la cornée du lapin, le sporozoaire supposé. Remouchamps (1893)

retrouve, comme PFEIFFER et v. D. LOEFF, dans le sang de varioleux, des éléments qu'il croit pouvoir rattacher à un sporozoaire de la variole.

D'autre part en 1893, MASSARI et FERRONI mettent en doute la valeur de la nouvelle théorie. Mais d'autres travaux viennent appuyer les précédents : ce sont ceux de PIANA et GALLI VALERIO (1894), MONTI (1894), CLARKE (1895), v. SICHERER (1895), OGATA (1895). En 1895 E. PFEIFFER contrôle au laboratoire de BÜTSCHLI les expériences de GUARNIERI et de L. PFEIFFER. Il est beaucoup moins affirmatif que ceux-ci quant aux sporocystes.

La conception de la variole comme maladie à sporozoaire trouve aussi en Angleterre et en Amérique des défenseurs : STERNBERG (1897), REED (1898), et des adhérents : COPEMAN (1898).

La nouvelle théorie reste toujours contestée. En 1894 dans son traité « Histopathologie der Hautkrankheiten » UNNA interprète les parasites décrits comme n'étant que des formes de dégénérescences cellulaires.

En 1897 SALMON, élève de METSCHNIKOFF, les considère également comme des débris cellulaires, de même HÜCKEL (1898).

En 1901 la théorie introduite par L. PFEIFFER est défendue de nouveau par FUNCK (1901), qui décrit un mode de culture du sporozoaire.

v. WASILEWSKY (1901) reprend également le sujet et en 1902 ISHIGAMI, au Japon, indépendamment de FUNCK, décrit aussi un mode de culture du parasite.

DOBROWSKY (1903) se rapproche aussi de la théorie de PFEIFFER, mais ne retrouve pas les formations décrites comme sporoblastes.

Dans le même sens encore est la récente étude de COUNCILMAN.

FUNCK croit voir un argument décisif dans le fait qu'avec les corps qu'il interprète comme sporocystes, il a obtenu des inoculations positives : mais ces sporocystes (ou cellules épithéliales?) ne peuvent pas être considérés comme purs, bactériologiquement parlant; ils ont été glycérinés, et conservés à 37° pendant 5 à 6 jours. On ne peut donc pas exclure qu'il n'y adhérait pas des microcoques que l'effet de la glycérine a empêché de se multiplier dans ces conditions. (Nous revenons plus loin sur l'effet de la glycérine dans le vaccin.)

Enfin tout récemment un nouveau travail, dirigé directement contre la théorie des sporozoaires de la variole et du vaccin, vient d'être publié par SIKOWSKY. Cet auteur démontre l'inexactitude du rapport considéré jusqu'ici comme spécifique entre le vaccin et les corpuscules de GUARNIERI dans la cornée du lapin; il les obtient également avec le vaccin chauffé, le sérum de lapin, la toxine diphtérique.

En général les partisans de la variole « maladie à sporozoaires » s'accordent à reconnaître aux microbes divers qui les accompagnent, un certain rôle, plus ou moins important dans la suppuration, mais toujours secondaire.

Revenons maintenant aux recherches où l'attention a continué à être dirigée sur les microorganismes que l'on trouve dans la vaccine et la variole.

Grigorijew en 1889 trouve un bacille qu'il suppose spécifique.

En 1890 Protopopow tire de cinq cas d'orchite varioleuse des streptocoques purs qu'il croit spécifiques, sans pouvoir en faire la démonstration.

En 1891 Crookshank décrit des microcoques. Copeman retire du vaccin, d'abord et surtout des staphylocoques, et exceptionnellement des streptocoques. Des cultures de ceux-ci donnent à un lapin une septicémie mortelle, à d'autres, après inoculation sous-cutanée, de petites taçhes que l'auteur ne croit pas pouvoir reconnaitre comme vaccinales.

Mark en 1891 et Nikolsky en 1892, décrivent chacun un bacille auquel ils attribuent un rôle étiologique important.

En 1892 Le Dantec signale que sur 12 autopsies de varioleux il trouva dans les organes 11 fois le streptocoque et que sur le vivant, une ponction du foie donna une culture pure de streptocoques. Mais cet auteur n'ose se prononcer sur la spécificité et croit plutôt à une infection accidentelle due au local où il opérait. En 1895 il revient sur ces résultats avec plus d'affirmation.

En 1893 Maljean étudie le vaccin et considère comme spécifique un microcoque disposé en diplocoque et en petits amas et qui aurait donné des inoculations positives.

D'autres auteurs, Ruete et Enoch, Besser, signalèrent des bacilles.

En 1894 Buttersack décrit, en observant le vaccin en préparations montées à sec, un organisme en réticulum qu'il croit particulier au vaccin et à la lymphe variolique.

Mais bientôt des travaux de contrôle faits par Dräer et par Landmann lui objectent le côté défectueux de sa méthode d'observation et attribuent les images décrites à des coagulations d'albumine qu'ils retrouvent dans tous les sérums.

En 1895, après des essais de culture, Wassermann prétend que le contenu des pustules varioliques reste stérile dans les divers milieux. Il ajoute que Koch lui communiqua avoir trouvé avec une certaine constance dans des vésicules de variole hémorragique, des streptocoques à l'état pur, mais qu'il attribue leur présence à des infections concomitantes.

Vagedes, en 1896, trouve des streptocoques dans le sang d'un enfant convalescent de la scarlatine et atteint de variole. Cet enfant serait mort de septicémie au 15e jour de la maladie. Chez un autre enfant, convalescent de rougeole et mort au 7e jour après l'éruption de variole, il trouve du streptocoque pur dans le sang et dans les vésicules jeunes; dans la gorge se rencontraient le streptocoque et le bacille de Löffler.

En 1898, San Felice et Malato, ayant eu l'occasion de faire l'autopsie de six varioleux, reprirent la question. Dans les pustules ils trouvent : le staphylococcus aureus (assez constant), le staphylococcus albus, un diplobacille, le bacille pseudo-diphtérique et le bacille coli. Ils injectent des émulsions de pustules à des chiens; quelques-uns meurent et on y retrouve le staphylococcus aureus, chez d'autres chiens il se développe des pustules à staphylocoques. Comme des souches de staphylococcus aureus, d'autres origines, ne leur donnent pas de résultats analogues, ils se prononcent pour la spécificité du staphylocoque aureus décrit par eux.

En 1895 paraît sur le vaccin un travail remarqué : celui de Landmann. Cet auteur étudie sur plaques d'agar glycériné les vaccins de plusieurs instituts et d'âges différents; il compte les colonies sur les plaques après un séjour de 48 heures à 37°.

Il prétend signaler le premier, pour deux échantillons de vaccin, la présence du *streptocoque*, pathogène pour la souris, et attribue à ce streptocoque les réactions inflammatoires d'allure plus ou moins érysipélateuse qui accompagnent parfois l'éruption vaccinale. Il insiste d'autre part sur la présence constante du staphylocoque dans le vaccin et pose le problème de la *keimfreie Lymphe.*

Il est regrettable que la table qui accompagne son travail ne mentionne pas l'âge absolu des vaccins, mais nous remarquerons, en renvoyant à ce sujet à nos recherches, que l'auteur trouve surtout les streptocoques dans les vaccins qui contiennent le plus d'organismes (25.000.000 et 2.500.000 par c.c.), c'est-à-dire les plus récemments récoltés.

Le travail de Landmann avait fourni un nouvel argument aux attaques des antivaccinateurs contre la loi de la vaccination obligatoire en Allemagne (1874).

Une commission officielle fut chargée de reprendre la question et publia en 1896 un rapport rédigé par Frosch. Toute relation de cause à effet est niée entre le contenu bactérien du vaccin et les inflammations secondaires à la vaccination; les bactéries trouvées ne seraient que des saprophytes banaux, le streptocoque n'aurait d'ailleurs pas été retrouvé.

La discussion engagée donna naissance à d'autres travaux.

Asher et Symansky (1898) ne trouvent pas de streptocoques dans le vaccin de Königsberg.

Deeleman, 1898, examine le vaccin de 39 instituts allemands par la méthode des plaques d'agar glycériné pour déterminer le nombre des colonies, et divers milieux pour en déterminer l'espèce. Il rencontre parfois le streptocoque, mais il constate que la pathogénité de celui-ci est faible vis-à-vis de la souris, du lapin et du cobaye. Il rattache certaines souches de ces streptocoques au streptococcus brevis qui se trouverait dans les matières fécales des veaux.

Kirchner (1897) évalue le nombre de bactéries contenu dans la lymphe recueillie à l'Institut vaccinal de Hanovre de février à août 1896. Il emploie des plaques de gélatine et les examine après 48 heures à 22°.

Dans la lymphe fraiche le nombre de colonies est illimité dans 2 cas et au dessus de 300.000 au c.c. dans un troisième. Ce nombre diminue rapidement et après 2 à 3 mois l'action de la glycérine a rendu ce chiffre très faible tandis que le vaccin est encore inoculable. Il trouve, comme organismes, des moisissures, des staphylocoques, jamais de streptocoques (ce qui peut s'expliquer par les conditions de la culture). L'injection de lymphe (quantité ?) ne tue ni la souris ni le cobaye. Ces microorganismes ne sont pas pathogènes pour l'homme.

Dreyer (1898) étudie le vaccin de Weimar. Il y trouve souvent des streptocoques et même encore dans du vaccin âgé de quatre mois et gardé au froid.

L'injection sous-cutanée de vaccin à des souris et des cobayes donne fréquemment des abcès. Dans 7 de ceux-ci il retrouve du streptocoque pur. Mais le streptocoque retiré du vaccin par culture et repiqué en bouillon n'est plus pathogène après ces passages.

Avec des cultures pures de staphylocoques et de streptocoques tirés du vaccin, l'auteur fait des inoculations sous-cutanées à des souris et des scarifications sur bras d'homme. Ces essais sur l'homme sont faits sur un même sujet et l'auteur les reconnait comme peu concluants.

D'après les tableaux dressés par l'auteur, les streptocoques semblent en général un peu plus souvent pathogènes que les staphylocoques, les premiers donnant à la souris soit de petits abcès, soit la septicémie. Il n'y a pas toujours parallélisme entre la pathogénité chez la souris et la réaction produite sur le bras d'homme.

Leoni (1898) trouve déjà le staphylocoque à côté du virus vaccinal dans les plus jeunes pustules et croit qu'il n'est pas pratiquement réalisable de l'en séparer.

En 1897, Klein décrit dans le vaccin un bacille inoculable au veau, mais qui ne donne pas l'immunité vis-à-vis de la vaccine.

Kent et Copeman (1896) appellent l'attention sur un bacille, de même Nakanischi en 1900.

Pfuhl (1899) suit la méthode de Kirchner et arrive à des résultats analogues. Trois fois il retrouve le streptocoque; trois fois une souris injectée avec du vaccin meurt; un de ces cas correspond à une lymphe qui contenait manifestement du streptocoque allié au staphylocoque.

En 1901 Calmette et Guérin signalent des essais de culture dans la dernière partie d'une intéressante étude expérimentale sur le vaccin, et concluent qu'aucun des microbes cultivables du vaccin n'est susceptible de reproduire l'éruption vaccinale.

La technique bactériologique avait permis d'isoler et d'étudier les diverses espèces microbiennes que l'on peut rencontrer dans le vaccin et dans les manifestations varioleuses. Mais on voit par cette longue énumération bibliographique, peut-être encore incomplète, malgré nous, qu'on n'est arrivé qu'à des données trop peu constantes, voire même trop divergentes pour pouvoir en faire état dans un sens déterminé.

La méthode basée sur la constance d'un microbe déterminé dans des cas semblables, ainsi que sur l'analogie de la pathogénité de ces microbes quand on les inocule aux animaux, se montre donc insuffisante pour l'étude de la variole.

Les défenseurs de la théorie des sporozoaires non plus n'ont pu produire une démonstration satisfaisante.

Localisations du streptocoque dans la variole.

L'épidémie de variole qui a régné à Gand de septembre 1902 à juillet 1903 nous a fourni l'occasion de la présente étude. Nous l'avons commencée en décembre 1902 et elle s'étend sur tous les cas traités depuis ce moment à l'Hôpital civil de Gand, au pavillon des varioleux, soit actuellement 95 cas.

Ces 95 cas comprennent des individus d'âges très différents. De ceux-ci 27 sont morts. Ce chiffre de mortalité assez fort s'explique par ce fait que la moitié de ce total est fournie par des enfants très jeunes et non vaccinés (de 2 mois à 3 1/2 ans).

Le sang prélevé aseptiquement du cœur à l'autopsie de chacun de ces 27 sujets donne, à la culture, en milieux suffisamment alcalins, des streptocoques à l'état pur.

Comme on le voit par le tableau (page 214) où sont réunies ces données, il n'y a à cette règle que de rares exceptions. Ce sont les cas où l'autopsie a été faite tardivement : à côté du streptocoque on peut trouver alors le bacterium coli.

La quantité de ces streptocoques renfermée dans le sang est assez variable.

Dans presque tous les cas l'examen direct du sang frais, sous le microscope, permet de retrouver des microcoques, des diplocoques. Même dans trois cas particulièrement favorables (stade papulo-vésicules) nous avons pu voir des chaînettes de streptocoques de 4 à 8 articles.

L'étude de ce sang étalé sur lamelles, fixé et coloré au Gram, confirme ce qu'avait montré l'examen direct.

La figure 1 (Pl. I) est empruntée à une préparation de sang du cas 29 (enfant de 7 1/2 ans, mort au début du stade de vésicules confluentes).

L'ensemencement fait dans des conditions identiques avec ces sangs divers donne lieu à des cultures dont l'abondance est proportionnelle aux données fournies par l'examen direct du sang.

Le stade qui nous a paru donner les résultats les plus favorables est celui qui correspond aux papulo-vésicules. Une goutte de sang ensemencée en un tube de bouillon donne sûrement une abondante culture de streptocoques en 24 heures.

Au stade papule le nombre de streptocoques dans le sang n'est pas encore aussi grand, et après le stade vésicule il diminue de nouveau.

Autopsie	du cas	ENTRÉE — Age	Entré le	Vacciné	Stade	Examen du sang vivant	MORT — Mort le	Stade	AUTOPSIE — Après heures	Culture du sang — Cœur droit	Cœur gauche	Rate	Culture de l'éruption	OBSERVATIONS
I	0	1 1/2 a.	21 XII	+	pap.	—	23 XII	papulo-vésic.	13	str. pur	str. pur	—	—	
II	13	72 a.	26 XII	+	pap.	rr. strept.	29 XII	pap. vésic.	12	—	str. pur	str. pur	—	
III	14	37 a.	24 XII	+	pap.	o	28 XII	vésic. H	13	str. pur	—	str. pur	—	
IV	18	3 1/2 a.	2 I	—	pap.	—	2 I	pap.	2	str. pur	—	str. pur	—	
V	21	18 a.	19 XI	—	pap.	—	1 II	abcès	7	str. pur	—	str. pur	—	
VI	29	7 1/2 a.	31 I	—	pap.	o	8 II	vésic. ombil.	9	str. pur	str. pur	str. pur	str. pur	Septicémie postvariolique.
VII	31	2 mois	1 II	—	vésic.	—	3 II	vésic.	2	str. pur	str. pur	o	str. imp.	
VIII	32	36 a.	8 II	+	pap.	rr. str.	10 II	pap. H	24	str.+coli	str.+coli	str.+coli	—	Retard occasionné par une intervention du parquet.
IX	37	1 1/2 a.	15 II	—	vésic.	—	18 II	vésic. H	1 1/2	str. pur	o	o	staph.	
X	44	42 a.	5 III	+	pap.	rr. str.	10 III	vésic. H	1	str. pur	str. pur	—	str. pur	
XI	45	1 1/2 a.	7 III	+	vésic.	—	10 III	vésic. pust. H	18	str. pur	str. pur	—	str. impur	
XII	48	40 a.	25 III	+	pap.	o	29 III	vésic. H	7	str.+coli	str.+coli	—	—	
XIII	49	30 a.	26 III	—	pap.	rr. str.	6 IV	pust.	3 1/2	str. pur	o	str. pur	str. pur	
XIV	50	25 a.	28 III	—	vésic.	rr. str.	8 IV	pust.	13	str.+coli	str.+coli	str.+coli	—	
XV	51	52 a.	28 III	+	pap.	rr. str.	3 IV	pap. vésic.	12	str. pur	str. pur	str. pur	str. impur	
XVI	52	25 a.	29 III	+	pap.	rr. str.	12 IV	croûtes	21	str. pur	str. pur	str. pur	—	Septicémie postvariolique.
XVII	60	4 1/2 a.	18 IV	+	vés. pust.	—	25 IV	pustules	5	str. pur	str. pur	—	—	
XVIII	65	26 a.	2 V	+	pap.	—	4 V	pap. H	1	str. pur	o	str. pur	—	
XIX	73	67 a.	7 V	+	pap.	—	12 V	pap. H	9 1/2	str. pur	str. pur	str. pur	—	
XX	74	32 a.	....	?	....	—	9 V	pap. H	48	str+staph.	+ anaér. de putréfaction		—	Malade non hospitalisé. Autopsie faite par ordre du parquet.
XXI	66	19 a.	2 V	—	pap.	—	15 V	croûtes tombantes	6	str. pur	o	o	—	Mort par paralysie cardiaque.
XXII	75	33 a.	12 V	—	pap.	—	21 V	pustules	15	str. pur	str. pur	str. pur	—	Mort de complications pleurales.
XXIII	78	1 1/2 a.	1 VI	—	pap.	—	9 VI	vésic.	2 1/2	str. pur	str. pur		—	Bronchopneumonie.
XXIV	83	2 1/2 a.	6 VI	—	pap. vésic.	—	10 VI	vésic.	18	str. pur	str. pur	str. pur	str. pur	
XXV	85	56 a.	7 VI	+	rash.	—	13 VI	pap. vésic. H	4	str. pur	str. pur	str. pur		
XXVI	80	1 mois	2 VI	—	....	—	23 VI	vésic.	2	str. pur	str. pur	str. pur	str. pur	
XXVII	95	23 a.	23 VI	—	pap.	—	28 VI	vésic. pust.	8	str. pur	str. pur	str. pur	—	

Colonne 5 : + = vacciné, évent. revacciné ; — = jamais vacciné. — *Colonne 9* : H = variole hémorragique. — *Colonnes 7 et 11 à 14* : — = culture non faite ; o = pas de développement.

Dans les 10 cas de variole hémorragique — où la mort survient généralement au stade papule et papulo-vésicule — nous avons observé que le nombre des streptocoques est relativement minime et comme on le verra plus loin, c'est surtout le côté toxique de l'affection qui semble dominer le tableau, comme la clinique tend d'ailleurs à le faire admettre.

Les frottis de *rate* et les cultures faites avec *la pulpe de cet organe* donnent des résultats parallèles à ceux obtenus avec le sang.

La figure 2 (Pl. I) est prise d'un frottis de rate du même cas 29.

Nous avons fait des essais de culture avec *le sang recueilli sur le vivant* à la pulpe du doigt après lavage à l'alcool absolu. Disons d'abord que ces expériences sont naturellement exposées à des causes d'erreur, par le fait de ces manipulations, qui ne garantissent jamais une asepsie suffisante.

Quoique l'on ait déjà soupconné la présence du virus varioleux dans le sang, nous avons vu que Garré, dans les 4 essais qu'il a faits, a eu un résultat négatif et que divers autres auteurs n'ont pas été plus heureux.

Nos essais, faits avec environ 10 gouttes de sang par tube de bouillon, se repartissent en nombre à peu près égal pour chacun des 4 stades. Sur un total de 33, 13 ont été positifs et se partagent ainsi : 7 pour des malades au stade papule, 3 pour le stade vésicule, 1 pour le stade pustule, et, chose étrange, 2 au début du stade des croûtes. Le résultat de l'autopsie XXI confirme cette particularité.

Une proportion de fréquence par stades est donc indiquée par ces chiffres en même temps que le rapport par essais.

On peut donc trouver le streptocoque dans le sang vivant, mais comme à part le stade papulo-vésicules le nombre de ces microorganismes dans le sang est petit, la réussite avec une faible quantité de ce liquide n'est pas constante, de là les résultats négatifs signalés par les auteurs cités.

C'est dans les *manifestations éruptives* qu'on a cherché le plus souvent le virus varioleux.

Les nombreuses causes d'erreurs auxquelles on est exposé par une stérilisation de la peau, nécessairement insuffisante, explique les résultats si divergents relevés dans la bibliographie. Pour les uns, le contenu est stérile, pour les autres on y trouve des microorganismes très divers.

Cependant quelques auteurs, avons-nous vu, y ont trouvé des streptocoques à l'état pur, Koch, Vagedes, et spécialement Garré dont le mode de récolte présente le plus de garantie puisqu'il opère sur des morceaux de

peau excisés et qu'il pénètre dans la vésicule du côté dermique. Ce procédé n'est applicable qu'après *autopsie*, et dans ces conditions il suffit de choisir des vésicules grandes ou confluentes : les précautions d'asepsie deviennent faciles et il n'est pas nécessaire de recourir à un procédé compliqué pour obtenir *chaque fois une culture pure de streptocoques.*

Pour les *manifestations éruptives sur le vivant* nous pratiquions, au début, l'ensemencement avec la quantité de substance que l'on prélève avec une aiguille de platine; dans un tiers des cas, avec prédominance pour le stade vésicule, nous obtenions une culture pure de streptocoques, dans les autres les tubes restaient stériles.

Quand, plus tard, nous nous sommes servis au lieu de l'aiguille de platine, de pipettes en verre étiré, et que nous avons recueilli ainsi plus de lymphe, le nombre de résultats positifs a doublé.

Il y a également avantage à se servir de milieux de cultures particulièrement favorables tels qu'on les obtient, par exemple, par l'addition de sérosités humaines.

Ces modifications successives dans notre technique nous empêchent d'exprimer en une proportion plus précise le total des essais où il y a eu développement microbien dans la culture.

En tous cas il résulte de ce qui précède que le *succès* n'est pas absolu, ce qui explique les résultats souvent négatifs pour les expériences sur petite échelle, de même que les nombreuses causes de souillures extérieures rendent compte des espèces bactériennes multiples qui ont été décrites dans les éruptions varioleuses, et que nous avons rencontrées chaque fois que le matériel avait été prélevé de façon défectueuse.

Le fait que nous avons trouvé le streptocoque pur dans le sang, déjà au stade des papules, nous permet de concevoir que les streptocoques, trouvés purs également dans les manifestations éruptives, y sont venues par voie endogène, plutôt que d'admettre l'idée, jusqu'ici acceptée non seulement dans les traités cliniques, mais aussi par divers bactériologistes, qu'il s'agit d'infections secondaires probablement venues de l'extérieur par pénétration exogène.

L'analyse bactériologique des *croûtes* nous a *toujours* permis d'isoler des streptocoques sur la spécificité desquels nous ne nous sommes prononcés qu'après identification par la méthode de l'agglutination.

En cultures sur agar on obtient toujours un nombre assez grand de colonies de streptocoques qu'il est facile de repiquer et d'identifier. A côté de celles-ci il y a des colonies très diverses de staphylocoques, de bac. coli, de b. pseudodiphtérique, saprophytes ordinaires de la peau.

Par les cultures en bouillon l'isolement n'est pas toujours aussi facile, les saprophytes de la peau prenant généralement le dessus par leur croissance abondante. On peut, jusqu'à un certain point, éviter cet écueil par la culture en anaérobiose.

L'étude histologique des lésions, que l'on trouvera plus loin explique, par la disposition des microbes, pourquoi chaque essai de culture, fait avec les matériaux recueillis dans les éruptions cutanées, ne donne pas un résultat positif.

Abcès. — Chez un malade, porteur d'escharres (cas 63), un premier abcès survenu assez tardivement, contenait un streptocoque à côté d'un staphylocoque et d'un bacille anaérobie (qui communiquait au pus une odeur fétide); des abcès suivants ne contenaient plus que le staphylocoque.

Certains malades présentèrent non des abcès profonds, mais des furoncles. Ceux-ci étaient sans exception dus à des staphylocoques.

Notre matériel, au point de vue des abcès profonds consécutifs à la variole, n'a donc pas été bien abondant, mais rappelons que Garré recueillit du streptocoque pur d'un phlegmon de la cuisse et Protopopow retira des streptocoques purs de cinq cas d'orchite varioleuse.

Identification du streptocoque isolé des manifestations varioliques.

A côté des diverses souches du streptocoque *rétiré pur* des cas de variole et que nous appellerons *streptocoque variolique,* sans vouloir, pour le moment, préjuger de son importance, nous nous sommes procurés, pour comparaison, une série d'autres streptocoques :

a) D'abord une série de streptocoques (vaccino-varioliques que nous avons tirés de différents vaccins (voir plus loin);

b) des souches de streptocoques spéciaux que nous avons obtenues avec le liquide vésiculaire d'éruptions varicelleuses(1);

c) des souches de streptocoques spéciaux retirés du sang et de la gorge de malades atteints de rougeole(2);

d) le streptocoque puerpéral (Gand) (Kral);

e) le streptocoque érysipélateux (Kral);

f) des souches de streptocoques de la scarlatine que nous devons à l'obligeance du Dr. Moser;

g) un streptocoque retiré par nous d'un cas de scarlatine;

h) le streptocoque de Marmorek;

i) des streptocoques isolés par nous de fausses membranes diphtériques;

---

(1) et (2) Nous publierons prochainement une note à ce sujet.

j) des streptocoques retirés d'une angine à streptocoques d'allure érysipélateuse chez un adulte, et d'une angine pseudomembraneuse chez un enfant (Ch);

k) un streptocoque retiré du pus d'un abcès (Cs);

l) un streptocoque provenant d'une médiastinite chez un néphritique;

m) des streptocoques de l'air.

Le streptocoque tiré des cas de variole, pas plus que les autres streptocoques, ne présente des caractères de culture bien spéciaux qui puissent permettre de le différencier de cette façon. La dimension des grains est moyenne. En bouillon il forme des chainettes plus ou moins longues, élégamment incurvées, (non raides, comme certains autres streptocoques) et au premier passage en milieu artificiel il est souvent assez aggloméré, rappelant les aspects attribués jadis en propre à un streptococcus conglomeratus. Sur agar il forme des colonies en petites gouttes hyalines et ce n'est généralement qu'après plus de 48 heures, c'est-à-dire, plus tard que beaucoup d'autres streptocoques, que ces colonies montrent un centre et des bords plus sombres.

Il se développe mal en milieux neutres, mieux en milieux alcalins, et l'alcalinité doit s'accuser nettement à la phénolphtaléine.

L'addition de sérosités humaines est très favorable au développement de ces streptocoques.

Leur virulence s'atténue très vite, leur vitalité également.

Les cultures en bouillon âgées de plus d'un mois se laissent rarement repiquer, les cultures en piqûre en agar persistent un peu plus longtemps; en tubes scellés elles se conservent davantage; il y a d'ailleurs des différences individuelles entre les diverses souches. Ce streptocoque se cultive également en anaérobiose.

La méthode de l'identification par les propriétés d'agglutination, déjà appliquée à l'étude des streptocoques par Van de Velde, Aronson, Meyer et spécialement par Moser, va nous fournir une première méthode de démonstration des propriétés spéciales du streptocoque variolique. Comme on le verra au cours de notre étude, nous avons étendu notablement l'emploi de cette précieuse réaction et démontré son importance, ainsi que la confiance qu'on peut lui accorder.

Nous avons groupé les résultats de ces expériences dans les tableaux qui vont suivre.

Ils font déjà présumer le rôle spécifique de ce streptocoque dans l'étiologie de la variole. Mais ce sont les expériences sur les animaux qui devront établir définitivement ces prévisions.

A l'objection que le streptocoque, trouvé dans le sang, ne constituerait qu'une infection concomittante, septicémique, et qui a entraîné la mort, nous répondrons qu'il n'y a aucune différence quant aux propriétés agglutinatives entre les diverses souches, qu'elles soient tirées du sang vivant, du sang à l'autopsie, des manifestations éruptives ou des croûtes.

La constance absolue du streptocoque chez tous les varioleux (cas bénins et cas graves) et les conditions dans lesquelles on l'y trouve est d'ailleurs un argument contre cette objection.

Faisons remarquer qu'il en est du streptocoque comme d'autres bactéries et comme cela a été démontré surtout pour le bacille d'EBERTH, que la faculté de se laisser agglutiner n'est pas complète au premier passage en milieu artificiel; elle le devient rapidement après quelques repiquages. Ceux-ci d'ailleurs sont indispensables avec le streptocoque pour obtenir des cultures homogènes.

Au premier passage on a généralement une culture classique de streptocoques, qui s'accumule au fond du tube et à ses parois. En faisant subir à l'organisme deux ou trois passages dans un bouillon bien alcalin, et en secouant énergiquement la culture après la 12me heure, on arrive à obtenir des cultures de 24 heures suffisamment denses et qui restent homogènes pendant deux jours environ. Pendant ce temps les chaînettes se montrent bien isolées au microscope.

Nous faisons agir sur des cultures de 24 heures, des dilutions de sérum aux titres suivants : 1/6, 1/12, 1/25, 1/50, 1/100, 1/200, 1/400, 1/800 et un contrôle.

L'observation macroscopique et microscopique des résultats est toujours concordante.

+++ = aggl. dense; ++ = aggl. moyenne; + = aggl. faible; — = pas d'agglutination. (Cf. Planche I.)

TABLEAU I.

Le streptocoque retiré pur du sang varioleux et des manifestations éruptives est agglutiné par le sang de tout varioleux à un taux élevé (Cf. Tableau IV).

Agglutination du Streptocoque

a) retiré du *sang du cœur* du cas **0** (D'H. J., 1 1/2 an).

par le sang des varioleux suivants :	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**12**	**18**	**23**	**44**	**49**
1 : 6	+++	+++	++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	++−	+++	+	++
1 : 12	+++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++
1 : 25	++	++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	++	+	±	++	+++	+++	++	++	+	++	+++	+++	+++
1 : 100	++	−	−	+	++	++	++	+	+	+	−	+++	+++	+++
1 : 200	+	−	−	+	±	+	++	+	+	+	−	++	+++	+++
1 : 400	−	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−	++	++	++
1 : 800	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++
Contrôle	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

Note : Pour 2, 3, 18, 25 le sang a été prélevé à un stade précoce.

b) retiré de la *rate* du cas **14** (V. d. V. Cl., 37 ans).

par le sang des varioleux suivants :	**1**	**2**	**3**	**5**	**16**	**24**	**25**	**30**	**32**	**35**
1 : 6	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	+++	+±
1 : 12	+++	+++	++	+++	++	++	±+	±+	+++	++
1 : 25	+++	+++	++	+++	+++	++	±+	+++	+±+	+±+
1 : 50	+++	++	++	++	+++	±±+	±±	+++	+++	+++
1 : 100	++	+	+	++	+++	+++	±	+++	++	++−
1 : 200	++	−	+	++	++	++	−	+++	+	+++
1 : 400	−	−	−	++	++	+±	−	++	−	±+
1 : 800	−	−	−	+	++	++	−	−	−	+
Contrôle	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

c) retiré du *sang vivant* du cas **4** (B. H., 55 ans).

par le sang des varioleux suivants :	**4**	**6**	**7**
1 : 6	+++	+++	+++
1 : 12	+++	−++	+++
1 : 25	±++	+++	+++
1 : 50	+++	+++	+++
1 : 100	+++	++	+++
1 : 200	++	++	++
1 : 400	+	+	++
1 : 800	−	−	+
Contrôle	−	−	−

d) retiré du *sang du cœur* du cas **29** (V. L. E., 7 1/2 ans).

par le sang des varioleux suivants :	**16**	**17**	**24**	**25**	**30**	**32**	**35**	**44**	**49**
1 : 6	++	++	++	−	+++	+++	+++	++	+++
1 : 12	++	+++	+±+	++	+++	+++	+++	++	+++
1 : 25	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	+	++	+++	+	++	++	+++	+++	+++
1 : 200	+	++	+++	+	++	+	+++	+++	+++
1 : 400	−	+	++	+	+	+	+++	+	++
1 : 800	−	−	++	−	+	−	++	−	++
Contrôle	−	−		−	−	−	−	−	−

e) retiré du *sang vivant* du cas **19** (L. P., 7 1/2 ans).

par le sang des varioleux suivants :	**4**	**6**	**7**	**8**
1 : 6	+++	++	+++	−
1 : 12	+++	+++	+++	+
1 : 25	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	++	+++	+++
1 : 100	++	++	++	++
1 : 200	+	+	+	+
1 : 400	+	−	+	−
1 : 800	+	−	−	−
Contrôle	−	−	−	−

f) retiré du *sang vivant* du cas **1** (C. J., 42 ans).

par le sang des varioleux suivants :	**1**	**2**	**3**	**24**	**25**	**30**	**32**	**35**
1 : 6	+++	+++	++	++	+++	+	++	++
1 : 12	+++	+++	++	++	+++	+	+++	++
1 : 25	+++	++	+	+++	+++	++	+++	++
1 : 50	++	+++	+	+++	+++	++	+++	+++
1 : 100	+	−	+	+++	+++	++	++	+++
1 : 200	+	−	−	++	++	+	+	++
1 : 400	−	−	−	++	++	+	+	++
1 : 800	−	−	−	++	+	+	−	+
Contrôle	−	−	−		−	−		−

g) retiré d'une *croûte* du cas **15** (C. E., 43 ans).

par le sang des varioleux suivants :	**8**	**9**	**12**	**18**
1 : 6	++	+++	+++	+++
1 : 12	+++	+++	+++	+++
1 : 25	+++	+++	++	+++
1 : 50	+++	+±	++	+++
1 : 100	+++	++	++	+++
1 : 200	+++	++	++	+++
1 : 400	++	++	+	++
1 : 800	++	+	−	++
Contrôle	−	−	−	−

Note : Pour ne pas multiplier les tableaux nous croyons inutile de donner le résultat des agglutinations jusqu'au cas 95.

TABLEAU II.

Le sérum sanguin d'un varioleux quelconque agglutine chacun des streptocoques tirés des cas de variole.

Action du sérum sanguin du cas :

	1			2			3			4			5				6		
sur le streptocoque retiré du cas:	0	1	14	0	1	14	0	1	14	0	4	19	0	5	10	14	0	4	19
1 : 6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 25	++	+++	+++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	++	+++	++	+++	++	+	+	++	+	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++
1 : 100	++	+	++	—	—	+	—	+	+	+	+++	++	++	++	++	++	++	++	++
1 : 200	+	+	++	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	++	++	+	++	+
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	+	++	—	+	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

	7			8			9		12		18		16		17	21
sur le streptocoque rétiré du cas :	0	4	19	0	15	19	0	15	0	15	0	15	14	29	20	50
1 : 6	+++	+++	+++	+++	++	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
1 : 50	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	++	+	++	++	+++	+++	++	+++	+++
1 : 100	++	+++	++	+	+++	++	+	++	+	++	—	+++	+++	+	++	+++
1 : 200	++	++	+	+	+++	+	+	++	+	++	—	+++	++	+	++	+++
1 : 400	+	++	+	—	++	—	—	++	—	+	—	++	++	—	+	++
1 : 800	—	+	—	—	++	—	—	+	—	—	—	++	++	—	—	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU II (*suite*).

Action du sérum sanguin du cas :

sur le streptocoque retiré du cas:	30: 1	30: 14	30: 29	32: 1	32: 14	32: 29	35: 1	35: 14	35: 29	40: 50
1 : 6	+	++	+++	++	+++	+++	++	++	+++	++
1 : 12	+	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	++
1 : 25	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++
1 : 50	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	++	+++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
1 : 200	+	+++	++	+	+	+	++	+++	+++	+++
1 : 400	+	++	+	+	—	+	++	++	+++	+++
1 : 800	+	+	—	—	—	—	+	+	++	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque retiré du cas:	44[*]: 0	29	32	37	44	45	48	49	50	51	52	60	67
1 : 6	+	++	+++	++	+++	+++	+	—	+	+++	++	++	++
1 : 12	++	++	+++	++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++
1 : 50	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 200	+++	+++	++	+	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	++
1 : 400	++	+	+	—	++	++	++	+		+++	++	++	+
1 : 800	++		—		++	++		—	—	+++	+	+	
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque retiré du cas:	49(*): 0	29	31	32	37	44	45	48	49	50	51	52	60	67	74
1 : 6	++	+++	+++	+++	++	++	++	++	+	+	++	++	++	++	+
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	++
1 : 50	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 200	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	++	+++	++	+++
1 : 400	++	++	++	++	+++	+++	+++	++	+	+	+++	—	++	—	+++
1 : 800	++	++	+	+	++	+++	+++	+++	—	—	++	—	+	—	++
Contrôle				—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(*) Les sangs 44 et 49 sont recueillis du cœur à l'autopsie, la mort étant survenue au stade pustule.

Sérum sanguin du cas **52**

sur le streptocoque retiré du cas:	*mère*: 29	*mère*: Vacc. Brux. 2810	*mère*: Vaccin Suisse		*fœtus*: 29	*fœtus*: Vacc. Brux. 2810	*fœtus*: Vaccin Suisse
1 : 6	+++	+++	++		+++	++	+
1 : 12	+++	+++	+++		+++	++	++
1 : 25	+++	+++	+++		+++	++	++
1 : 50	+++	+++	+++		+++	++	++
1 : 100	+++	+++	+++		+++	+	+
1 : 200	+++	++	++		++		—
1 : 400	++	+	+		+		—
1 : 800	++	—	—			—	—
Contrôle	—		—				—

Note : cf. tableau V.

TABLEAU III.

Le sérum sanguin d'un varioleux n'agglutine pas les autres streptocoques, excepté ceux, spécifiques d'autres affections que le malade aurait traversées : tels le streptocoque de la vaccine (Cf. T. IV, X), **celui de la scarlatine, celui de la rougeole,** etc.

Action du sérum sanguin du cas :

sur le streptocoque	de Marmorek 6	7	8	9	12	18	40	44	49
1 : 6	—	++	+	++	++	++	—	++	++
1 : 12	—	+	++	+	+	+	—	+	+
1 : 25	—	+	+	+	+	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque retiré d'un abcès (Cs)	1	2	3	4	5	6	16	24	25	30	32	35	49
1 : 6	++	+	++	++	+	++	—	—	—	++	+	—	—
1 : 12	++	+	+	+	+	+	—	—	—	++	++	—	—
1 : 25	+	—	—	+	—	+	—	—	—	+	+	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque retiré d'un cas de croup N° I.	1	2	3	6
1 : 6	—	—	—	—
1 : 12	—	—	—	—
1 : 25	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—

sur le streptocoque retiré d'un cas de croup N° I	7	8	9	12	18	23	30	32
1 : 6	++	—	++	++	+	—	—	—
1 : 12	—	+	++	++	++	—	—	—
1 : 25	—	+	+	+	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	retiré d'un cas de croup N° III 44	49	Erysipèle Kràl 44	49	52 (mère)	52 (fœtus)	Puerpéral Kràl 44	49	52 (mère)	52 (fœtus)	Puerpéral Gand 40	44	49	retiré d'un cas de médiastinite 44	49
1 : 6	—	—	++	++	+	—	+	+	+	++	++	—	—	—	—
1 : 12	—	—	+	+	—	—	+	++	++	++	+	—	—	—	—
1 : 25	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+	—	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Note : On sait que des microbes peuvent être agglutinés normalement par tout sérum sanguin, même dilué au $^1/_{10}$e et même au $^1/_{25}$e.

TABLEAU III (*suite*).

Action du sérum sanguin du cas :

sur le streptocoque retiré du :	Vaccin Bruxelles Veau n° ...		Vaccin Bruxelles Veau n° 2801					Vaccin Bruxelles Veau n° 2803			Vaccin Bruxelles Veau n° 2810			Vaccin Suisse				Vaccin Hambourg Pizza & Abel		Vaccin Elberfeld
	6	35	16	17	24	30	32	24	30	32	25	43	52	32	40	49	52	44	49	49
1 : 6	—	+++	++	++	++	++	+	+	++	++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+
1 : 12	—	++	++	+++	++	++	++	+	++	++	++	++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	++
1 : 25	+	+	++	+++	++	+++	++	—	++	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	++
1 : 50	+	+	++	+++	++	+++	++	—	++	++	+++	++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+
1 : 100	++	+	+	++	++	++	++	+	++	++	++	+	+++	++	+++	++	+++	++	++	—
1 : 200	+	+	—	++	++	+	+	+	++	++	++	—	++	+++	+++	++	++	+	+	—
1 : 400	+	+	—	++	+	—	—	+	++	+	++	—	+	+++	+++	++	+	—	+	—
1 : 800	+	+	—	+	—	—	—	+	+	—	+	—	—	++	+++	+	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	Scarlatine Gand							Moser I		Moser XV		Rougeole Gand A		Varicelle I				Varicelle III				
	4	6	24	25	30	32	35	44	49	44	49	44	49	59	60	61	44	6	44	59	60	61
1 : 6	+++	+++	++	++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	—	+	—	—	++	—	+	+	—
1 : 12	+	+++	++	++	++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	+	+	—	+	—	—	+	—
1 : 25	+	+++	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 50	—	+++	++	++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	++	++	++	+	+++	++	+++	—	+++	++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	+	+	+	++	—	+++	—	+++	—	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	+	—	++	—	+++	—	+++	—	++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	+	—	—	—	+++	—	+++	—	++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU IV.

Le sérum sanguin de tout individu vacciné agglutine le streptocoque varioleux, mais *ordinairement* à un taux moindre qu'après une atteinte de variole.

Action du sérum du sang :

sur le streptocoque	de la mère A			de la mère B			de la mère C			de la mère D		
	0	**1**	**14**	**0**	**1**	**14**	**1**	**14**	**29**	**1**	**14**	**29**
1 : 6	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	++	++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	++	+++	++	+	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	+	—	+++	+	—	+	++	+++	++	++	+++	+++
1 : 200	—	—	++	—	—	—	—	+	—	++	+++	++
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	de la mère E			de la mère F			de L. F. 36 ans vacciné à 6 ans		de D. B. G. 13 ans vacciné il y a 4 semaines	
	1	**14**	**29**	**1**	**14**	**29**	**1**	**29**	**29**	**48**
1 : 6	+	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 12	++	+++	+++	++	++	+++	++	++	+++	+++
1 : 25	++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	+	++	++	++	+	++	+++	++	+++	+++
1 : 100	—	+	+	++	—	++	+++	++	+++	++
1 . 200	—	—	—	+	—	+	++	++	++	++
1 : 400	—	—	—	—	—	+	++	++	+	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	++	++	+	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU V.

Le sérum sanguin d'individus non vaccinés ou d'enfants nouveau-nés n'agglutine pas le streptocoque varioleux.

Action du sérum du sang :

sur le streptocoque	du nouveau-né B			du nouveau-né D			du nouveau-né E			du nouveau-né F			de V. R. 10 ans non vacc.		de V. F. 9 ans non vacc.		de D. W. A. 2 ans non vacc.		de D. B. M. 8 ans non vacc.	
	0	**1**	**14**	**1**	**14**	**29**	**1**	**14**	**29**	**1**	**14**	**29**	**1**	**29**	**1**	**29**	**29**	**48**	**29**	**48**
1 : 6	+	++	+++	++	++	++	+	+	+	—	+	+	—	++	—	++	+	+	—	—
1 : 12	—	—	—	+	+	+	—	—	+	—	+	—	—	+	—	++	—	—	—	—
1 : 25	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

du cas **52**.

sur le streptocoque	de D. W. E. 1 an non vacc.		de D. B. G. 13 ans non vacc.		recueilli du cœur du fœtus de 6 mois		recueilli du placenta			à l'autopsie		
	29	**48**	**29**	**48**	**29**	**51**	**29**	**51**	**52**	**29**	**50**	**51**
1 : 6	—	—	+++	—	+++	++	+++	+++	—	+++	+++	++
1 : 12	—	—	++	—	+++	++	+++	+++	+	+++	++	+++
1 : 25	—	—	+	—	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	—	—	—	—	+++	++	++	++	++	+++	+++	++
1 : 200	—	—	—	—	++	+	++	++	++	+++	+++	++
1 : 400	—	—	—	—	+	—	+	+	+	++	++	++
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Note : Le sang du cœur du fœtus s'est montré stérile à la culture.

Nous voyons par le tableau précédent que le sérum sanguin de la mère (vaccinée) agglutine le streptocoque, alors que le sérum de l'enfant n'agglutine pas(1). Il n'y a d'exception que la suivante : une femme (cas 52) fait une variole et, au stade vésicule, elle accouche prématurément d'un fœtus de 6 mois. Le sérum du fœtus agglutine.

(1) Le sang de la mère fut prélevé comme sang rétroplacentaire, celui de l'enfant par le cordon ombilical. M. le Dr Ronsse, assistant de la clinique obstétricale a bien voulu nous recueillir ce matériel.

La propriété agglutinante du sérum sanguin vis-à-vis du streptocoque varioleux s'accroit au cours de l'affection (Cf. T. XI).

Cette propriété apparait très tôt : elle est déjà manifeste à 1 : 50, parfois 1 : 100, au stade des papules, ce qui se conçoit aisément quand on considère la marche de l'affection, et l'importance de la période d'invasion.

Action du sérum du sang :

du cas **5**

sur le streptocoque	Stade Vésico-pustules				Stade Croûtes tombées			Stade Guérison		
	0	**5**	**10**	**14**	**5**	**10**	**14**	**0**	**5**	**14**
1 : 6	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++
1 : 12	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	++	+	++	+	++	++	++	+++	+++	+++
1 : 200	+	—	+	+	+	++	++	+++	+++	+++
1 : 400	+	—	+	—	—	+	++	+++	+++	++
1 : 800	—	—	+	—	—	+	+	+++	++	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

du cas **23**

sur le streptocoque	Stade Vésicules	Stade Pustules
	0	**0**
1 : 6	+++	+++
1 : 12	++	+++
1 : 25	+	+++
1 : 50	+++	+++
1 : 100	+++	+++
1 : 200	—	++
1 : 400	—	++
1 : 800	—	—
Contrôle	—	—

du cas **24**

sur le streptocoque	Stade Papulo-vésicules		Stade Croûtes tombées			Stade Guérison		
	1	**14**	**1**	**14**	**29**	**1**	**14**	**29**
1 : 6	+++	+	++	++	+++	++	++	++
1 : 12	+	++	++	++	+++	++	++	+++
1 : 25	+	++	++	++	+++	+++	++	+++
1 : 50	—	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	—	++	++	+	+	+++	+++	+++
1 : 200	—	—	—	+	+	++	++	+++
1 : 400	—	—	—	—	—	++	++	++
1 : 800	—	—	—	—	—	++	++	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

du cas **25**

sur le streptocoque	Stade Vésico-pustules			Stade Pustules			Stade Croûtes tombées			Stade Guérison		
	1	**14**	**29**	**1**	**14**	**29**	**1**	**14**	**29**	**1**	**14**	**29**
1 : 6	++	++	+	++	++	++	+++	++	++	+++	++	—
1 : 12	++	++	+	++	++	++	+++	++	++	+++	++	++
1 : 25	++	+	+	+++	++	+	+++	++	+	+++	++	++
1 : 50	++	+	+	+++	++	++	+++	++	++	+++	++	++
1 : 100	+	—	+	++	—	+	+++	+	+	+++	+	+
1 : 200	—	—	—	+	—	—	+	—	—	++	—	+
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

du cas **40**
(jamais vaccinée)

sur le streptocoque	Stade Papules	Stade Croûtes tombées	Stade Guérison
	50	**50**	**50**
1 : 6	++	+	++
1 : 12	++	++	++
1 : 25	+	++	++
1 : 50	+	+++	+++
1 : 100	+	+++	+++
1 : 200	—	++	+++
1 : 400	—	+	+++
1 : 800	—	—	++
Contrôle	—	—	—

du cas **49**
(jamais vacciné)

sur le streptocoque	Stade Papules	Stade Pustules	Stade Pustules (autopsie)
	50	**50**	**50**
1 : 6	+++	+++	+
1 : 12	+++	+++	++
1 : 25	+++	+++	++
1 : 50	++	+++	+++
1 : 100	+	++	+++
1 : 200	—	++	++
1 : 400	—	—	+
1 : 800	—	—	—
Contrôle	—	—	—

TABLEAU VII.

On ne constate pas un accroissement comparable de la propriété agglutinante vis-à-vis d'autres streptocoques.

Action du sérum du sang :

sur le streptocoque	du cas 5 — Stade Vésico-pust. Cs	du cas 5 — Stade Croûtes tombées Cs	du cas 23 — Stade vésicules Croup I	du cas 23 — Stade pustules Croup I	du cas 24 — Stade Croûtes tombées Scarlat. Gand	du cas 24 — Stade Croûtes tombées Cs	du cas 24 — Stade guérison Scarlat. Gand	du cas 24 — Stade guérison Cs
1 : 6	+	+	—	—	++	—	++	—
1 : 12	+	+	—	—	++	—	++	—
1 : 25	—	+	—	—	++	—	++	—
1 : 50	—	—	—	—	++	—	++	—
1 : 100	—	—	—	—	++	—	++	—
1 : 200	—	—	—	—	++	—	+	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
						—		
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

sur le streptocoque	du cas 40 — Stade papules Puerpérale Gand	du cas 40 — Stade papules Marmorek	du cas 40 — Stade Croûtes tombées Puerpérale Gand	du cas 40 — Stade Croûtes tombées Marmorek	du cas 40 — Stade guérison Puerpérale Gand	du cas 40 — Stade guérison Marmorek	du cas 49 — Stade pustules Erysipèle Kràl	du cas 49 — Stade vésicules autopsie Erysipèle Kràl
1 : 6	+	+	++	—	++	—	+++	++
1 : 12	+	—	+	—	+	—	++	+
1 : 25	—	—	—	—	—	—	+	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

Note : Cf. tableau précédent et V.

TABLEAU VIII.

Des sérums antistreptococciques faits avec d'autres streptocoques, tels celui de Moser, ou bien les sérums polyvalents de Marmorek, d'Aronson, de Denys, n'agglutinent pas le streptocoque varioleux, alors qu'ils agglutinent à un haut degré le ou les streptocoques qui ont servi à leur préparation.

Action du

Sérum antistreptococcique de Marmorek.

sur le streptocoque	0	19	50	60	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Suisse	Cs	Varicelle III	Rougeole A Gand	Rougeole B. Gand	Marmorek
1 : 6	++	+	++	—	+	+	++	—	++	++	+++
1 : 12	+	—	+	+	—	—	+	—	+++	+++	+++
1 : 25	—	—	+	+	—	—	—	—	+++	+++	+++
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	++
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
1 : 400	—	—		—	—	—	—	—		—	+
1 : 800	—			—		—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Seul le sérum d'Aronson semble avoir à un faible degré la propriété d'agglutiner le streptocoque varioleux. C'est aussi le seul sérum antistreptococcique, actuellement dans le commerce, qui paraisse avoir une légère influence sur l'affection variolique, comme on le verra plus loin par les tableaux de température, ce que nous ne chercherons pas à expliquer pour le moment, faute de renseignements précis sur sa fabrication et afin de ne pas nous engager dans des hypothèses.

TABLEAU VIII (*suite*).

Sérum antistreptococcique de Moser.

sur le streptocoque	50	60	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Suisse	Puerpéral Gand	Erysipèle Kràl	Cs	Rougeole B Gand	Scarlatine Gand	Moser I	Moser XV
1 : 6	++	++	—	—	++	++	—	++	+++	+++	+++
1 : 12	+	+	—	—	+	+	—	—	+++	+++	+++
1 : 25	—	+	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+++	+++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Sang érysipélateux.

sur le streptocoque	50	60	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Suisse	Puerpéral Kràl	Puerpéral Gand	Erysipèle Kràl
1 : 6	++	++	+++	+++	++	+	+++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++
1 : 50	+++	++	+++	+++	+++	—	+++
1 : 100	+++	+	+	+++	++	—	+++
1 : 200	+++	+	—	++	+	—	+++
1 : 400	++	+	—	+	—	—	++
1 : 800	+	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—

Sang scarlatineux (sujet de 19 ans).

sur le streptocoque	1	29	Vacc. Brux. 2801	Cr. I	Cs	Scarlatine Gand	Moser I	Moser XV
1 : 6	—	+	++	—	—	++	+++	+++
1 : 12	+	+	++	—	—	+++	+++	+++
1 : 25	—	+	+	—	—	+++	++	+++
1 : 50	—	—	—	—	—	++	++	+++
1 : 100	—	—	—	—	—	++	—	++
1 : 200	—	—	—	—	—	+	—	++
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

Sang rougeoleux (sujet de 19 ans).

sur le streptocoque	50	52	Vacc. Brux. 2798	Vaccin Suisse	Cs	Varicelle III	Marmorek	Rougeole B Gand
1 : 6	—	++	+	+	++	++	++	++
1 : 12	—	+	—	—	++	++	++	++
1 : 25	—	—	—	—	—	—	+	++
1 : 50	—	—	—	—	—	—	+	++
1 : 100	—	—	—	—	—	—	+	++
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	++
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

Sérum antistreptococcique d'Aronson.

sur le streptocoque	60	73	75	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Suisse	Scarlatine Gand	Puerpéral Gand	Marmorek
1 : 6	+++	++	+	+	+	++	—	++
1 : 12	++	++	+	+	+	+	—	++
1 : 25	++	++	+	+	+	++	—	++
1 : 50	+	+	+	+	—	++	—	++
1 : 100	+	+	—	—	—	—	—	+
1 : 200	+	—	—	—	—	—	—	+
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

Sérum antistreptococcique de Denys.

sur le streptocoque	50	60	78	83	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Suisse	Puerpéral Gand	Cs	Ch.	Rougeole A
1 : 6	++	++	++	+	+	—	++	++	+++	+
1 : 12	++	+	+	+	—	+	+	+	+++	++
1 : 25	+	+	+	—	—	+	+	+	+++	+
1 : 50	—	—	—	—	—	—	+	+	+++	+
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

La propriété agglutinante existe également dans la sérosité des manifestations éruptives, comme le montre le tableau ci-joint. Faisons remarquer, sans y insister pour le moment, qu'on peut la trouver plus élevée dans le liquide de la vésicule que dans celui de la pustule, sans que ces différences répondent à des différences analogues de la même propriété dans le sang des malades correspondants.

Action du liquide :

sur le streptocoque	des vésicules varioliques du cas 44	des pustules varioliques du cas 44
	60	**60**
1 : 1	–	–
1 : 2	–	–
1 : 3	+	+
1 : 5		+
1 : 6	++	++
1 : 12	++	+++
1 : 25	+++	+++
1 : 50	+++	++
1 : 100	+++	+
1 : 200	+++	–
1 : 400	++	–
1 : 800	+	–
Contrôle	–	–

sur le streptocoque	Ascitique d'un enfant de 10 ans vacciné		
	0	**1**	**4**
1 : 6	+	+	+++
1 : 12	+	++	+++
1 : 25	+	+++	+++
1 : 50	+++	+++	+++
1 : 100	+++	++	+++
1 : 200	++	++	+++
1 : 400	++	+	+++
1 : 800	+	–	–
Contrôle	–	–	–

Note : Le sérum sanguin du cas 44 et du cas 60 agglutinent tous deux le streptocoque 60 jusqu'à la dilution 1 : 400.

Accessoirement on peut relever dans ces tableaux, comme dans ceux relatifs à la vaccine (voir plus loin), que le pouvoir agglutinant conféré au sérum par la vaccine se conserve généralement pendant de longues années, mais parfois après dix ou vingt ans il n'en reste plus trace. Ce sont apparemment les cas où la revaccination s'impose et est d'ailleurs nettement positive. Aussi si l'on parvenait à montrer qu'il existe un rapport précis entre la fonction immunisante et la fonction agglutinante, on pourrait établir avec plus de netteté encore le moment opportun de la revaccination.

Un autre phénomène qui se montre dans les tableaux et sur lequel nous appelons incidemment l'attention est celui de l'inhibition : l'agglutination ne se produit pas avec les premières dilutions 1 : 6, 1 : 12, 1 : 25, alors qu'elle est très nette avec des dilutions supérieures et atteint souvent un taux très élévé. Ce phénomène fut décrit d'abord par EISENBERG et VOLK pour des sérums âgés, et attribué à des substances agglutinoïdes.

Il fut retrouvé dans des sérums frais par VOLK et DE WAELE, ainsi

que par LIPSTEIN. Les premiers purent établir que cette réaction est due à une substance thermolabile et ne peut donc, en ce cas, être rapportée à des substances agglutinoïdes. Ils inclinent plutôt à admettre l'intervention d'une action bactériolytique.

Les données fournies par les tableaux du présent travail ne permettent pas de compléter l'interprétation du phénomène. Un sérum déterminé ne manifeste pas cette propriété au même degré vis à vis des diverses souches du streptocoque variolique, et nous croyons d'autre part pouvoir exclure des différences dans les conditions de la culture, car nos cultures destinées aux essais d'agglutination ont été faites avec le même bouillon et dans les mêmes conditions.

Le streptocoque varioleux en dehors de l'organisme.

On savait depuis longtemps que le virus se trouve dans les croûtes, puisqu'on s'en servait pour pratiquer la variolation, et nous avons montré qu'on peut en retirer constamment, par la culture, un streptocoque; il s'agit naturellement de croûtes fraîches, mises en culture immédiatement après avoir été prélevées sur le sujet.

On trouve alors, comme nous l'avons dit plus haut, à côté de streptocoques en grand nombre, des staphylocoques, des diplocoques, le bacille pseudodiphtérique, des sarcines, etc. Les sarcines n'apparaissent généralement qu'après 48 heures.

Des croûtes conservées *sèches, à l'abri de la lumière et à la température du laboratoire* donnent, après 15 jours, des résultats sensiblement analogues.

Quand les croûtes datent d'un mois on n'obtient plus, dans les mêmes conditions, qu'un nombre relativement restreint de streptocoques dans les cultures; généralement c'est le staphylocoque voisin qui l'emporte. Sur 8 essais, il s'en trouva un où le streptocoque était assez bien représenté, puis six où il était plutôt rare, enfin une fois il ne fut plus possible de le retrouver.

Les 8 essais faits avec des croûtes âgées de deux mois ne donnèrent, à côté des autres micro-organismes, que six fois des streptocoques rares; deux fois on n'en trouva pas: il ne s'était développé que des staphylocoques et des diplocoques.

Enfin sur 6 essais faits avec des croûtes âgées de 3 mois, 2 seulement furent positifs, 4 négatifs. Dans deux de ces essais négatifs, et dans deux autres également négatifs, faits avec des croûtes âgées de plus de 3 mois, on ne constata plus aucun développement microbien.

On arrive donc à cette conclusion que le vieillissement des croûtes a

pour effet de diminuer progressivement la cultivabilité, en milieu artificiel, de *tous* les micro-organismes qu'elles contiennent.

Pourtant pour pratiquer la variolation, tandis qu'en Grèce on employait surtout la lymphe variolique, nous voyons qu'en Chine et aux Indes on se servait de croûtes de variole inoculée, conservées pendant un an pour en atténuer la virulence.

D'où il faut admettre que ces croûtes conservées sont encore capables de transmettre la variole, et pourtant elles ne donnent plus lieu à un développement microbien en milieu artificiel.

L'explication de cette apparente contradiction serait difficile si nous n'observions un phénomène analogue à propos du vaccin (voir plus loin).

Il était intéressant de se rendre compte si les écailles épidermiques voisines des croûtes et qui desquamment, étaient infectieuses. L'essai de culture avec ces squammes récentes donne parfois un résultat positif. Avec des squammes de deux mois de date, sur 4 essais, on ne trouva plus le streptocoque que dans un cas, dans un autre, le staphylocoque seul, dans un troisième, des diplocoques et une sarcine, enfin, dans le dernier il n'y eut pas de développement microbien.

Avec des squammes âgées de 3 mois, les 4 examens furent totalement négatifs.

Ainsi le virus varioleux se conserve sur des substrata organiques et ce, probablement dans les mêmes conditions que les autres micro-organismes asporulés, sur des poussières de certain volume et à l'abri de la lumière.

Puisque le germe se conserve vivant sur des particules sèches, il devient dès lors naturel que l'infection peut se faire par les mains, les objets, ainsi que par personne interposée.

De même il était probable que par suite de l'effritement de ces substrata, l'air pût servir de véhicule.

Dans l'épidémiologie de la variole certains auteurs estiment avoir observé positivement des contagions par l'air à très courte distance (Eichhorst). On cite aussi des cas plaidant pour le transport par l'air à une distance assez grande.

D'autre part nous savons que Eiselsberg a retrouvé dans l'air des salles d'hôpitaux le streptocoque pyogène, qu'il interprète (en 1887) comme étant celui de l'érysipèle.

Dans les salles du quartier des varioleux, occupées depuis 5 mois et contenant chacune une dizaine de malades, dont quelques uns étaient levés, nous avons exposé, en deux séries, des plaques d'agar d'un degré d'alcalinité correspondant à celui que nous savons être le plus favorable

pour le streptocoque. Ces plaques furent examinées après un séjour de 24, 48 et 72 heures, à l'étuve à 37°.

Sur celles qui ont été exposées pendant plus d'une demi-heure le nombre de colonies qui se développe n'est plus à compter; pour une exposition d'une demi-heure au plus, le nombre de germes est environ 800 par plaque de Pétri.

La quantité d'espèces différentes est très grande, et encore nombre de petites colonies, qu'au microscope on croirait être des streptocoques, ne sont parfois à la culture en bouillon que des sarcines, de petits bacilles, et parfois ne poussent pas. D'autres, réellement des streptocoques, ne se laissent plus cultiver à un second repiquage.

On ne retient donc qu'un nombre assez restreint de souches de streptocoques que l'on puisse soumettre aux essais d'identification; le tableau suivant donne les résultats d'une des séries d'expériences.

Action du sérum sanguin du cas 49

Sur les divers streptocoques isolés de **l'air** *d'une salle du quartier des varioleux :*

sur le streptocoque	**a**	**b**	**c**	**d**	**e**	**f**	**g**
1 : 6	++	+	—	+	—	++	++
1 : 12	+++	++	—	+	—	++	+
1 : 25	+++	+++	—	—	—	+	—
1 : 50	+++	+++	—	—	—	—	—
1 : 100	+++	++	—	—	—	—	—
1 : 200	++	+	—	—	—	—	—
1 : 400	+	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—

Les streptocoques **a** et **b** peuvent donc être considérés comme varioliques.

Mode d'infection.

Le mode d'infection n'avait naturellement pu être fixé jusqu'ici, en l'absence de connaissances précises sur les facteurs étiologiques.

Pourtant nous voyons, par les traités de clinique, que les premières voies respiratoires et digestives étaient fréquemment soupçonnées de constituer la porte d'entrée de l'infection (OBERMEYER).

Ce que l'on connait des affections streptococciques chez les animaux, telles la gourme, est également en faveur de cette hypothèse.

Nous venons de démontrer la présence du streptocoque variolique dans l'air, c'est un motif de plus pour diriger les recherches dans ce sens.

Au moment où nous avons appelé l'attention de l'interne du service, M. G. LEBOUCQ, sur ce point, il nous communiqua avoir été frappé lui-

même du nombre de malades se plaignant de maux de gorge au début de leur maladie. Nous l'engageâmes à noter la chose avec soin dans les histoires de malades.

Sur un ensemble de 75 cas de variole, 46 malades se sont plaints de maux de gorge plus ou moins forts. A ce chiffre de 46 il faudrait en ajouter encore quelques uns, car sur ces 75 cas il y a 10 enfants en bas-âge et 6 personnes adultes trop malades à leur entrée à l'Hôpital pour pouvoir être interrogées et pour lesquelles il fallait se contenter des renseignements très incomplets fournis par l'entourage.

Dans les cahiers d'histoires relatifs aux deux épidémies précédentes, nous avons relevé également une cinquantaine de cas sur environ 200, où des internes, naturellement non prévenus, avaient noté des maux de gorge intenses au début de l'affection.

Nous insistons sur ce fait que les maux de gorge constituent un des premiers symptômes de l'affection, ils précèdent *notablement* l'enanthème variolique et on ne saurait les confondre avec celui-ci.

Ils se manifestent surtout par de la gêne à la déglutition, souvent celle-ci est qualifiée de douleur, dont l'intensité varie.

L'aspect de la gorge révèle peu de signes. Rarement on voit de petites fausses membranes; généralement il y a du gonflement, avec rougeur d'intensité variable, intéressant les amygdales, souvent aussi le bord des piliers et même le voile du palais.

La rougeur rappelle celle de l'érysipèle, et présente souvent le type en flammèches. L'œdème compromet les mouvements du voile et il est probable que la gêne ou la douleur que le malade exprime sont en rapport avec le degré du gonflement.

Bref la symptomatologie rappelle, dans son ensemble, les angines à streptocoques décrites avec plus de soins dans ces derniers temps(1).

Dans 14 cas où les douleurs étaient nettement accusées, et où nous pûmes voir le malade assez tôt, c'est-à-dire avant toute apparition d'enanthème dans la bouche ou le pharynx, nous avons prélevé avec un tampon d'ouate les mucosités recouvrant les amygdales.

La coloration d'un frottis fait avec ce mucus décèle la présence de streptocoques.

---

(1) Un témoignage précieux nous est fourni ici par M. le Dr J. Vernieuwe, assistant à la clinique oto-rhino-laryngologique de l'Université de Gand. Appelé en consultation par un confrère près d'une malade se plaignant de la gorge, il diagnostiqua une angine érysipélateuse. La maladie garda cet aspect pendant 24 heures, puis le rash et l'éruption typiques vinrent établir le diagnostic de *variole*.

L'étude de coupes d'amygdales recueillies aux autopsies faites au stade favorable nous montrera au chapitre suivant l'existence d'une angine, et nous permettra encore de reconnaître des streptocoques sur des coupes de l'organe enflammé.

Enfin la culture sur agar de ces mucosités fournit un nombre énorme de colonies de streptocoques; certains tubes sont presque des cultures pures.

De ces tubes nous avons isolé un certain nombre de colonies et nous les avons soumises à l'identification par la méthode des agglutinations.

Action du sérum du sang du cas 49

sur divers streptocoques retirés de la **gorge**.

des cas :	1	2	4	8	8	10	11	11	42	42	44
1 : 6	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	++	++	++	+++
1 : 12	+++	++	+	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	—
1 : 25	+++	++	—	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	—
1 : 50	+++	—	—	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—
1 : 100	+++	—	—	++	+++	++	++	++	++	+++	—
1 : 200	+++	—	—	++	—	+	+	++	+	+	—
1 : 400	+	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Les streptocoques des cas 1, 8, 10, 11, 42 peuvent donc être considérés comme] étant de nature variolique.

La gorge constitue donc probablement une porte d'entrée importante du streptocoque variolique. Les produits de ce catarrhe constituent certainement un agent de contage aussi dangereux que les produits de l'éruption.

Des études ultérieures devront montrer si le streptocoque variolique peut envahir l'organisme humain par d'autres voies et l'importance relative de chacune de celles-ci.

Histologie des lésions varioliques.

L'histologie de la variole a nécessairement été faite jusqu'ici, avant tout, au point de vue des modifications cellulaires que subit l'organisme infecté, au niveau des lésions varioliques. Les noms des principaux auteurs qui s'en sont occupés : Weigert, Unna, Renaut, témoignent de l'importance de ces études.

Nos recherches personnelles se bornent pour ainsi dire à l'étude de coupes en séries des diverses lésions de la variole, fixées au formol, colorées au carmin, puis au Gram, et le présent chapitre devrait plutôt

s'appeler « Recherche du streptocoque, *in situ*, dans les tissus aux divers stades de la variole ».

Les Amygdales.

Nous ne revenons pas sur l'aspect clinique de l'angine variolique.

Dans 2 cas, (nos 31 et 32), après l'avoir observée, il nous a été donné de recueillir les pièces à l'autopsie, celle-ci étant survenue avant l'apparition de l'enanthème.

Le cas 31 est celui d'un enfant de 2 mois; l'amygdale est très peu développée. De l'épithélium il ne reste que des traces; la surface est desquammée et couverte — sans formation de fausses membranes, — de débris cellulaires mêlés de micro-organismes où les cocci prédominent; parmi ceux-ci on observe quelques chaînettes. A côté des nombreux cocci on voit des bacilles divers, des streptothricées, parasites ordinaires des muqueuses pharyngienne et buccale et qui se retrouvent dans toutes les infections de ces organes.

Là où la surface fait des plis (ébauches des cryptes), les débris cellulaires et les micro-organismes sont accumulés.

On trouve, dispersés dans les espaces lymphatiques de la sous-muqueuse, quelques diplocoques; mais ceux-ci ne siègent que très exceptionnellement dans des capillaires sanguins.

L'étude bactériologique des secrétions y a démontré l'existence de streptocoques varioliques.

Dans le cas 32 l'angine est très prononcée. A la surface, la desquammation épithéliale laisse subsister des débris remplis de micro-organismes : streptocoques, cocci divers, b. pseudo-diphtériques, streptothricées etc. Les cryptes sont envahies par des micro-organismes (Pl. II).

Quoiqu'ici non plus il n'y ait pas formation de fausses membranes, les lésions sont cependant assez profondes. La plupart des vaisseaux sanguins de la muqueuse sont dilatés, beaucoup sont thrombosés et laissent voir des trabécules de fibrine. On n'y trouve qu'exceptionnellement des micro-organismes. Dans la sous-muqueuse on rencontre aussi, par places, des feutrages de fibrine en dehors des vaisseaux.

Eu égard à l'importance de l'infection, le nombre de leucocytes qui se portent vers la surface est vraiment *minimal*.

Le point saillant de ces préparations, c'est l'extension de l'infection en profondeur. Les micro-organismes ont envahi l'amygdale entière, non par les vaisseaux sanguins mais par les espaces lymphatiques. On les trouve dispersés dans tout le tissu adénoïde interfolliculaire de l'amygdale,

disposés par diplocoques, par chaînettes ou réunis parfois en petits amas. Les follicules lymphatiques sont indemnes de l'invasion des cocci.

Nous avons vu que l'étude des mucosités prélevées sur ces amygdales du vivant de la malade révéla la présence de nombreux streptocoques varioliques. On pourrait objecter que cette autopsie (Cf Tableau des autopsies, p. 212) a été faite assez tardivement et qu'une prolifération microbienne a pu se faire post mortem. Nous opposerons à cette objection d'abord le fait que le cadavre avait été conservé à basse température, puis l'élection dans la disposition des cocci.

L'ÉRUPTION.

A) *Examen macroscopique.*

Quand on soulève le revêtement épidermique corné superficiel d'une papule en voie de devenir vésicule, on trouve plus ou moins au centre de l'espace cavitaire débutant un point saillant, grand comme une tête d'épingle, œdématié et de coloration rouge mat.

Quand la vésicule est formée, le liquide qui remplit la cavité est déjà légèrement trouble. Les éléments solides se sont en quelque sorte conglomérés, avec dépôt de fibrine, en une formation plus ou moins pseudo-membraneuse. Et si l'on écarte celle-ci on ne trouve plus le point saillant de tantôt. Il s'est fondu par la nécrose de ses éléments cellulaires; à sa place on trouve un ou plusieurs points constitués par une fine ouverture entourée d'une aréole injectée de sang. Le début de la transformation de la vésicule en pustule est annoncé par l'apparition d'un liséré inflammatoire rouge intense autour de la vésicule.

Au stade pustule, l'ulcération du fond part des pertuis signalés et s'étend plus ou moins largement.

Enfin au stade de la régression, tandis que le fond se cicatrise, s'épidermise, ce qui a persisté du contenu de la pustule, malgré un commencement de résorption sous la couche cornée superficielle, se dessèche en un disque que l'on peut saisir et enlever dans sa totalité, aussi longtemps que la dessication n'est pas complète. Une fois celle-ci faite, ce disque fait corps avec l'épiderme superficiel et l'ensemble constitue la croûte telle que nous la connaissons au moment où elle tombe.

Autour de cette croûte, l'épiderme se desquamme sur 1 à 2 millimètres, parfois plus encore, sous la forme d'un anneau dont le centre, vide, correspond à la croûte tombée.

Cette description se rapporte évidemment aux éléments éruptifs de dimensions moyennes et bien isolés. Les dimensions plus grandes et la

confluence troublent nécessairement l'existence individuelle des particularités signalées.

B) *Examen microscopique.*

Dans les coupes du point saillant que nous venons de décrire à l'intérieur de la papulo-vésicule, et de son prolongement dans le derme, on trouve, dans les espaces lymphatiques ou dans des capillaires, de même que parfois encore assez profondément dans le sous-derme, de *petits ilots de streptocoques*, parfois allongés en boudin. Ces amas sont parfois limités par un endothélium; c'est ce qui tend à faire admettre qu'ils occupent la lumière d'un capillaire sanguin. Exceptionnellement les *cocci* sont renfermés dans un leucocyte.

Weigert décrivit le premier ces localisations des micrococques en 1874.

Ces micro-organismes ne se décèlent qu'assez péniblement, car rien ne les indique. Comme Unna le remarque avec insistance, « il y a absence frappante de dilatation vasculaire et d'invasion leucocytaire aux premiers stades de l'éruption. »

C'est à ce moment qu'on observe, dans la couche muqueuse de Malpighi, la formation d'une cavité qui a été le sujet de nombreuses recherches histologiques. Comme on ne constate pas de communications ouvertes avec les parties où se trouvent les streptocoques, on peut admettre avec la plupart des auteurs, une diffusion des produits toxiques en dissolution dans le sérum lymphatique. Le liquide vésiculaire se coagule par la fixation et laisse voir des lacunes, des vacuoles, renfermant des leucocytes et des débris cellulaires probablement d'origine épithéliale (Pl. III).

On peut poursuivre la fonte par nécrose du point saillant et la formation au niveau de quelques papilles dermiques, des pertuis, que l'on distingue macroscopiquement. Ils se produisent probablement par l'invasion leucocytaire vers la cavité néoformée et par la fonte purulente occasionnée par les leucocytes sur leur passage.

La cavité vésiculaire s'élargit, s'étend. Aux régions du corps où la couche cornée superficielle est épaisse et ferme, elle oblige la vésicule à s'étaler en surplombant comme un champignon le point central de l'éruption (Pl. III).

Outre les localisations décrites plus haut, on trouve jusqu'à la fin du stade vésicule, dans les vaisseaux sanguins même profonds du derme des micrococques isolés, des diplocoques ou de très courtes chainettes.

Il est plus difficile de suivre comment les microbes arrivent dans la vésicule. D'abord, à chacun des petits groupes de streptocoques que nous

avons signalés dans les papilles dermiques, ne correspond pas une ouverture vers la vésicule et on ne peut pas admettre avec quelque certitude un déversement direct.

Comme l'on trouve souvent des microbes logés dans des leucocytes, il est plus probable que ces cellules jouent le rôle de phagocytes et en même temps d'agents vecteurs; tandis qu'ils s'acheminent, la plupart du moins, vers la vésicule, ils détruisent certainement une partie des micro-organismes.

Mais là la perte de la colorabilité du noyau, ou sa fragmentation, nous montre que beaucoup de leucocytes succombent et se désagrègent, remettant probablement ainsi en liberté des streptocoques encore susceptibles de se multiplier.

Et cette multiplication s'observe au stade où la vésicule est à son plein développement (Pl. III). Les microbes y sont dispersés irrégulièrement, parfois refoulés vers la périphérie, où on peut les trouver par petits amas disséminés jusque près de la couche cornée superficielle. Serrés comme ils le sont, ils ne montrent pas alors une disposition en chaînette, mais la régularité et la dimension des grains attestent leur nature microbienne, et nous semblent les différencier de ce que Unna a décrit comme dégénérescence nucléaire des éléments épithéliaux.

On conçoit qu'à ce stade un essai de culture est généralement positif. C'est probablement le stade analogue que l'on recherche cliniquement comme optimum pour la récolte du vaccin de bras à bras ou du vaccin chez le veau.

Le stade de pustulation correspond à l'invasion abondante de leucocytes dans cette vésicule remplie de résidus cellulaires et de microbes. Par l'arrivée de ces leucocytes, la fonte purulente de la base de l'éruption s'étend plus ou moins. L'existence d'un cloisonnement trabéculaire qu'on observe au début de la formation de la vésicule, dont la netteté se perd un peu au milieu du liquide vésiculaire, réapparait davantage par la distension occasionnée par les leucocytes (Pl. IV).

Ceux-ci phagocytent les microbes et au bout de peu de temps il devient difficile de les retrouver. C'est le début de la guérison.

Dès que l'invasion leucocytaire diminue à la base de la pustule, l'épithélium prolifère et, à la façon d'un diaphragme iris, rétrécit progressivement la brèche faite.

La pustule devient cavité close, se dessèche et on n'y retrouve comme germes infectieux que ceux qui avaient échappé à la destruction phagocytique au moment où celle-ci fut arrêtée par la dessication.

Les données de Kohn, de Cornil et Babès, de Weigert, qui

décrivent des microcoques isolés, en chainettes ou groupés dans les papilles, dans certaines vacuoles pathologiques de l'épiderme, le long des trabécules qui cloisonnent la cavité vésiculaire, à la périphérie de la pustule, s'accordent parfaitement avec notre description et correspondent la plupart à des stades intermédiaires à ceux que nous avons pris pour points de repère.

Marche de l'affection.

De cet ensemble de faits nous croyons pouvoir déduire la marche de l'affection dans ses grandes lignes.

Le germe morbide, porté par les sécrétions catarrhales ou par des résidus des éruptions, infecte par contact direct ou par l'air, les voies respiratoires supérieures et développe généralement une angine.

Celle-ci s'étend en profondeur et de là part une infection du sang.

La possibilité d'une infection générale partant des amygdales dite « théorie tonsillaire » paraît actuellement positivement démontrée et admise comme constituant la règle pour diverses affections. Ici s'affirme la parenté de la variole avec la scarlatine et probablement avec la plupart des maladies infectieuses éruptives (1).

Par les voies sanguines le germe gagne les capillaires de la peau, des muqueuses (peut-être aussi d'autres organes. Cf. Weigert).

A cette invasion des capillaires fait suite une infection locale dont nous avons passé l'évolution en revue.

L'histologie nous montre comment cette infection *endogène* de la peau se comporte, pourquoi il est difficile d'en retirer le streptocoque à tout autre stade que celui du moment optimum du développement de la vésicule, comment une infection saprophytaire secondaire par pénétration exogène ne doit pas être admise aussi longtemps que l'éruption a conservé sa couverture cornée et ne s'est pas ouverte, enfin comment du côté de la peau et des muqueuses l'éruption est vaincue, et les lésions réparées.

En mettant maintenant en parallèle la marche de l'affection ainsi reconstituée et la courbe thermique classique de la variole, on doit admettre que la première ascension fébrile correspond à l'accident primitif, l'angine.

Le début de l'invasion des streptocoques dans le sang circulant paraît correspondre à la première rémission de la fièvre.

La période où la vésicule a atteint son plus grand développement, amène la seconde ascension de la température. C'est une nouvelle période

(1) Pour la rougeole et la varicelle, voir p. 215.

de prolifération des streptocoques, avec nouvelle formation de produits toxiques.

La décroissance de la fièvre suit les progrès de la lutte de l'organisme contre l'infection périphérique en même temps que sanguine (car à ce stade il y a encore toujours des streptocoques dans le sang).

Le rash n'est probablement dû qu'à l'action de la toxine et pourrait être rapproché à ce titre des exanthèmes passagers dus à certains poisons, au venin des chenilles, par exemple.

Septicémie postvariolique.

On connait des cas de septicémie postvariolique; nous avons eu l'occasion d'en observer deux, évoluant d'une façon *aigue*, en peu de jours. A l'autopsie il apparut que la septicémie était due à un streptocoque.

Le 1er cas est celui d'un jeune homme de 18 ans (cas 21), jamais vacciné, qui fait une variole grave puis une série d'abcès. L'état du malade, une fois les abcès ouverts ou suppurants était devenu presque afébrile, lorsque brusquement, après que cet état eût duré plus d'une semaine, la température remonte rapidement pour atteindre 40° et le malade succombe à la septicémie en 5 à 6 jours.

Dans le second cas il s'agit d'une femme de 25 ans (cas 52), enceinte de 6 mois, qui avorte au 6e jour de maladie (stade pustules). Cet accident est accompagné d'une hémorragie assez forte. Après quelques jours la fièvre remonte et au 9e jour après l'avortement la femme succombe avec de fortes températures. A l'autopsie on trouve de la péritonite adhésive, une pleurésie fibrineuse gauche, de l'endométrite et dans l'ovaire gauche un abcès du volume d'une noisette; toutes ces altérations pathologiques sont dues au streptocoque. (Remarquons que le sérum sanguin de cette femme n'agglutine aucun des streptocoques puerpéraux dont nous disposions.)

Dans ces deux cas, le streptocoque se laisse agglutiner par le sérum de tout individu vacciné ou varioleux. Il est donc variolique.

Mais, il présente une réaction paradoxale : tandis qu'il se laissait encore agglutiner par le sérum sanguin du sujet recueilli quelque temps avant l'éclosion de la septicémie, il n'est plus agglutiné par le sérum du sang du même sujet, prélevé au cours de la septicémie ou à l'autopsie.

Cependant ce sérum recueilli à l'autopsie agglutine encore les autres souches de streptocoque variolique, même plus qu'antérieurement. On ne peut donc pas admettre que la propriété agglutinante vis-à-vis du streptocoque variolique (et avec elle probablement les autres propriétés anti-infectieuses) soit épuisée dans ce sérum.

Il est plus probable que la modification constatée porte sur la souche streptococcique.

Ce streptocoque, considéré individuellement, après avoir été variolique, n'a pu être totalement vaincu et éliminé par l'organisme infecté. A la faveur de l'état de résistance atténuée par le décubitus, la suppuration des abcès, par l'avortement, le streptocoque s'est en quelque sorte immunisé contre l'organisme humain ou si l'on préfère sa pathogénité s'est accrue, il est devenu septicémique.

Les tableaux ci-dessous expriment ces modifications dans les réactions d'agglutination.

	Cas **21**.				Cas **52**.							
	(Identification) Action du sérum sanguin des varioleux typiques.		Action du sang du cœur du cas 21 recueilli à l'autopsie.		(Identification) Action du sérum sanguin des cas		Action du sérum sangain du cas 52 recueilli à l'avortement		à l'autopsie		à l'avort.	à l'autop.
	80	**95**			**44**	**49**						
sur le streptocoque	**21**	**21**	**50**	**21**	**52** aut.	**52** aut.	**50**	**51**	**50**	**51**	**52** aut.	**52** aut.
1 : 6	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	++	—	—
1 : 12	+++	+++	+++	—	+++	+++	+++	+++	++	+++	+	—
1 : 25	+++	+++	+++	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—
1 : 50	+++	+++	+++	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—
1 : 100	+++	+++	+++	—	+++	+++	++	++	+++	++	++	—
1 : 200	++	+++	+++	—	+++	++	++	++	+++	++	++	—
1 : 400	+	+++	++	—	++	—	+	+	++	++	+	—
1 : 800	—	+	++	—	+	—	—	—	+	+	+	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Note : Cf. Tabl. III.

Le cas 63 nous présente une observation plus compliquée. Il se rapporte non à une septicémie à marche rapide, mais à une complication postvariolique lente et prolongée.

Un homme de 28 ans, atteint d'une variole confluente très grave, arrive péniblement à la période de dessication. Mais les fonctions digestives ne se laissent pas relever; le malade reste fort déprimé.

Au début de la quatrième semaine (depuis le début de l'éruption) la fièvre remonte rapidement et il se forme un abcès à la jambe que l'on incise au huitième jour. Cet abcès contient des streptocoques, des staphylocoques et un anaërobie de putréfaction (pus fétide). L'incision est suivie d'une chute momentanée de la température. Celle-ci remonte dès le lendemain et on constate l'apparition d'un nouvel abcès; on est obligé ainsi d'ouvrir une dizaine d'abcès, un environ tous les quatre jours. De ces abcès la culture ne permet plus de retirer que du staphylocoque. Peu à peu l'état du malade est compliqué par la formation d'eschares de plus

en plus étendues. Cependant la fièvre n'est plus très élevée. Elle est irrégulière et dépasse assez rarement 38°.

Le malade est extrêmement maigre, affaibli, épuisé. Cet état se prolonge ainsi pendant encore un peu plus d'un mois. Alors, brusquement le malade succombe en peu de jours, trois mois après son entrée à l'hôpital, sans élévation de température, avec de la gène respiratoire et une légère toux, et l'on trouve à l'autopsie de l'œdème pulmonaire, de l'œdème du péricarde; le muscle cardiaque est pâle et flasque. La rate est plutôt diminuée de volume.

Les cultures faites avec le sang et la pulpe de rate donnent, après 24 heures, du développement de streptocoques dans un 1/6 des tubes de bouillon, après 48 heures, il y a développement dans presque tous les tubes.

Le streptocoque qui avait été retiré du premier abcès, peut encore être regardé comme variolique : il se laisse agglutiner par le sérum sanguin de certains cas dont l'évolution de la variole se prolongea par des complications diverses, mais il n'est déjà plus agglutiné par le sérum provenant de cas de variole à marche classique, rapide (1).

Le streptocoque trouvé à l'autopsie ne se laisse plus agglutiner par le sérum sanguin d'un varioleux.

Le sérum sanguin du sujet lui-même, pris au moment des abcès, agglutine très incomplètement le streptocoque de l'abcès. Le sérum recueilli à l'autopsie agglutine ce streptocoque davantage, mais n'agglutine presque pas le streptocoque trouvé à l'autopsie même.

La question se pose donc : nous trouvons-nous en présence d'une infection nouvelle, secondaire par d'autres streptocoques ou bien avons-nous sous les yeux des stades de modifications de la souche streptococcique, dans le sens développé plus haut.

En faveur de cette hypothèse peuvent être invoquées les altérations subies par le streptocoque dans l'exemple suivant : une souche de streptocoque variolique ou vaccino-variolique acquiert par des passages successifs par le lapin une pathogénité septicémique considérable *pour le lapin*, mais en même temps elle subit des modifications qui portent entre autres sur sa propriété d'agglutination : elle ne se laisse plus agglutiner par le sérum du sang d'un varioleux.

---

(1) Comme les sérums des cas suivis de complications ne présentent pas *réciproquement* des propriétés agglutinantes pour les streptocoques tirés des abcès et des autopsies de ces cas, il semble que les modifications éprouvées par le streptocoque ne se font pas dans un sens déterminé, constant.

L'observation du même phénomène pour d'autres streptocoques déterminés vient d'être publiée récemment par Meyer.

Action du sang du cas 49

sur les streptocoques avant et après une série de passages par l'organisme du lapin :

sur les streptocoques	cas **0**		cas **29**		Vacc. Brux. 2810	
	avant	après	avant	après	avant	après
1 : 6	+++	—	+++	+	+++	++
1 : 12	+++	—	+++	++	+++	+
1 : 25	+++	—	+++	+	+++	—
1 : 50	+++	—	+++	—	+++	—
1 : 100	+++	—	+++	—	+++	—
1 : 200	+++	—	+++	—	++	—
1 : 400	++	—	++	—	+	—
1 : 800	++	—	+	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—

Note : Le streptocoque du cas **0** a subi 18 passages, celui du cas **29**, 15 passages et celui du vaccin, 12 passages.

Et cependant le streptocoque que l'on tire des vaccins du commerce, et qui est identique, nous le verrons, au streptocoque variolique conserve bien ses propriétés d'agglutination malgré des passages de veau à veau longtemps répétés et non interrompus par un passage sur l'homme, sauf pour le retrovaccin. Le tableau X fait cependant ressortir des différences entre les diverses souches. Le streptocoque du *retrovaccin* (vaccin suisse) est plus agglutiné que les autres, restés cow-pox véritables, et le streptocoque de la souche de variolo-vaccine créée par Voigt et qui très probablement se laissait agglutiner très fort à l'origine, ne l'est plus actuellement par une dilution 1 : 200.

Il est donc possible que les passages répétés par l'organisme d'animaux à réceptivité analogue à celle de l'homme, soit le veau, soit peut-être aussi le singe et le cheval, n'impriment au streptocoque en question que des modifications incomparablement moins intenses et moins rapides que celles que produisent des passages par les animaux à réceptivité faible et qualitativement différente.

Le streptocoque de la vaccine.

Nous avons rappelé dans la bibliographie, en même temps que les recherches sur le virus variolique, les nombreux essais fait pour découvrir l'agent de la vaccine.

Nous ne reviendrons pas sur la discussion des dualistes et des unicistes

dont un excellent exposé a été publié par Galli-Valerio dans le *Centralblatt für Bakteriologie* en 1899.

Sans même s'en rapporter aux arguments en faveur de la théorie uniciste, de beaucoup la plus probable, ni à la conclusion encore plus affirmative de Nocard, le fait de retrouver un streptocoque spécial d'une manière constante dans la variole avait pour corollaire pour ainsi dire obligé, que le même micro-organisme se rencontrât dans la vaccine.

Nous ne nous étendrons pas sur les microbes divers qui se rencontrent dans les vaccins, ni au point de vue quantitatif, ni au point de vue qualitatif. La bibliographie possède, nous l'avons vu, des documents nombreux à ce sujet. Nous porterons seulement notre attention sur la recherche des streptocoques contenus dans le vaccin.

Le streptocoque, une fois qu'il y eut été signalé par Landmann, y fut retrouvé ou nié tour à tour par les auteurs qui suivirent. Ces résultats opposés peuvent s'expliquer par les différences dans les méthodes de recherche (Cf. Historique).

Généralement les streptocoques rencontrés avaient pour les animaux une certaine pathogénité. Ces essais d'infection sont faits tantôt avec le vaccin lui-même, tantôt avec des cultures pures obtenues après deux ou plusieurs passages en milieu artificiel, ce qui ne permet guère de les coordonner ou d'en tirer des rapprochements, et l'on conçoit très bien le peu d'intérêt qui leur fut accordé.

Comme point de départ, nous avons étudié le vaccin produit par l'Institut vaccinogène de l'Etat à Bruxelles (pulpe vaccinale glycérinée) et tel qu'il est mis à la disposition des médecins belges.

Dans une culture sur agar, de 24 heures, faite avec ce vaccin aussitôt après réception (il est alors généralement âgé de 1 à 1 1/2 mois), on trouve toujours des colonies de streptocoques, parfois même extrêmement nombreuses (Pl. II).

Celles-ci sont repiquées et soumises à un essai d'identification par la méthode des agglutinations. La réaction est positive jusqu'à un taux très élevé. Remarquons qu'il ne nous est arrivé que très exceptionnellement de devoir rejeter comme non variolique une souche provenant du repiquage d'une de ces colonies.

Identification du streptocoque vaccinal.

Nous ne réunirons pas en un tableau spécial les réactions obtenues avec les divers streptocoques tirés du vaccin bruxellois et des autres vaccins que nous avons étudiés (voir plus loin), on les trouvera au cours des tableaux qui suivent (Cf. Tableau X).

TABLEAU IX.

Le streptocoque vaccinal n'est pas agglutiné par le sérum sanguin des enfants nouveau-nés ou d'individus non vaccinés.

Agglutination du streptocoque vaccino-variolique du :

par le sang	du nouveau-né A — Vacc. Brux. 2801	du nouveau-né B — Vacc. Brux. (......)	du nouveau-né C — Vacc. Brux. (......)	du nouveau-né D — Vacc. Brux. 2801	du nouveau-né D — Vacc. Suisse	du nouveau-né E — Vacc. Brux. 2801	du nouveau-né E — 2803	du nouveau-né F — Vacc. Brux. 2801	du nouveau-né F — 2803	de V. R. 10 ans — Vacc. Brux. 2801	de V. E. 9 ans — Vacc. Brux. 2801	de D. W. H. 1 an — Vacc. Brux. 2801	de D. W. H. 1 an — Vacc. Suisse	de D. W. A. 2 ans — Vacc. Brux. 2810	de D. W. A. 2 ans — Vacc. Suisse	de D. B. M. 8 ans — Vacc. Brux. 2810	de D. B. M. 8 ans — Vacc. Suisse	de D. B. G. 15 ans — Vacc. Brux. 2810	de D. B. G. 15 ans — Vacc. Suisse
1 : 6	+	+	+	+	—	+	—	++	+	++	++	—	—	+	+	—	—	++	++
1 : 12	+	—	—	+	—	—	—	+	++	+++	++	—	—	—	—	—	—	+	+
1 : 25	+	—	—	—	—	—	—	++	+	++	++	—	—	—	—	—	—	—	+
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU X.

Il est agglutiné par le sérum sanguin de tout individu vacciné ou variolé, donc aussi par le sérum sanguin de mères vaccinées dont le sérum de l'enfant nouveau-né n'agglutine pas (Cf. tableau I).

Agglutination du streptocoque vaccino-variolique du :

par le sang	de la mère A	de la mère B	de la mère C	de la mère D		de la mère E		de la mère F		d'un enfant 10 ans	de L. F. 36 ans vacc. à 6 ans	de D. B. G. 15 ans vacc. il y a 4 semaines	
	Vacc. Brux. (......)	Vacc. Brux. (......)	Vacc. Brux. 2801	Vacc. Brux. 2803	Vacc. Suisse	Vacc. Brux. 2803	2801	Vacc. Brux. 2801	2803	Vacc. Erux. (......)	Vacc. Brux. 2801	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Suisse
1 : 6	+++	+++	++	+++	++	++	++	++	+++	+	++	+++	+++
1 : 12	+++	+++	++	+++	++	++	++	++	+++	++	+++	+++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	++	+++	+++	+++
1 : 50	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	++	+++	+++	+++
1 : 100	+++	++	++	+++	++	++	++	+	++	++	++	++	++
1 : 200	++	+	+	++	+	+	+	+	+	++	—	++	++
1 : 400	+	—	—	+	+	—	—	—	+	++	—	—	++
1 : 800	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

par le sang	du cas 30		du cas 32		du cas 35	du cas 44			du cas 49				
	Vacc. Brux. 2803	2801	Vacc. Brux. 2803	2801	Vacc. Brux. (......)	Vaccin Hambourg Pizza a.	Vaccin Hambourg Pizza b.	Vacc. Brux. 2810	Vaccin Elberfeld	Variolo-vaccin Voigt (Hambourg)	Vaccin Hambourg Pizza b.	Vaccin Hambourg Pizza c.	Vaccin Suisse
1 : 6	++	++	++	+	+++	+++	+++	++	+	+++	+++	+++	++
1 : 12	++	++	++	++	++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	++
1 : 25	++	+++	++	++	+	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++
1 : 50	++	+++	++	++	+	+++	+++	++	+	++	+++	++	+++
1 : 100	++	++	++	++	+	++	++	+	—	+	++	++	++
1 : 200	++	+	++	+	+	+	—	—	—	—	+	+	++
1 : 400	++	—	+	—	+	—	—	—	—	—	+	+	++
1 : 800	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Cette propriété agglutinante est en quelque sorte liée au degré d'immunité dont jouit le sujet; les données manquent pour établir le rapport exact. Chez un individu vacciné il y a longtemps et qui commence une variole, le taux de l'agglutination est peu élevé, cela ressort nettement du tableau VI (variole).

On sait par la clinique que la mère guérie de variole ne transmet pas l'immunité acquise à un enfant conçu et né après l'affection, mais que l'enfant présente souvent l'immunité quand la femme a été vaccinée avec succès au cours de la grossesse (Metschnikoff).

Nous avons pu constater qu'un enfant né quand la mère se trouve en période d'incubation ou tout au début d'une atteinte de variole, ne possède pas d'immunité, tandis qu'un enfant né à une période plus avancée de l'affection chez la mère, (par exemple au stade pustule, c'est à dire quand déjà il s'est accumulé beaucoup de substance agglutinante, et d'autres, anti-infectieuses) jouit de l'immunité et présente dans son sang une proportion de substance agglutinante un peu inférieure à celle que l'on trouve chez la mère. (Voir tableau V.)

TABLEAU XI.

Cette propriété agglutinante, qui fait défaut avant la vaccination, existe dans le sérum sanguin immédiatement après celle-ci.

Action du sérum du sang :

de D. B. G., âgé de 13 ans,

	avant la vaccination					*après la vaccination*			
sur le streptocoque	**29**	**48**	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Suisse		**29**	**48**	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Suisse
1 : 6	+++	—	++	++		+++	+++	+++	+++
1 : 12	++	—	+	+		+++	+++	+++	+++
1 : 25	+	—	—	+		+++	+++	+++	+++
1 : 50	—	—	—	—		+++	+++	+++	+++
1 : 100	—	—	—	—		+++	++	++	++
1 : 200	—	—	—	—		++	++	++	++
1 : 400	—	—	—	—		+	+	—	++
1 : 800	—	—	—	—		—	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—		—	—	—	—

TABLEAU XII.

De même, elle apparaît et augmente dans le sérum sanguin au cours de l'évolution de la variole, et ce, dans une proportion parallèle à l'accroissement décrit vis-à-vis du streptocoque variolique : donc le streptocoque vaccinal s'agglutine sensiblement dans les mêmes conditions que le streptocoque variolique.

Action du sérum du sang :

du cas **24**

	Stade Pap.-vésic.			Stade Croûtes tombées				Stade Guérison	
sur le streptocoque	Cas 1	Vacc. Brux. (.....)		1	Vacc. Brux. (.....)	Vacc. Brux. 2801		1	Vacc. Brux 2801
1 : 6	+++	+		++	+	++		++	++
1 : 12	+	+		++	++	++		++	++
1 : 25	+	++		++	++	++		+++	++
1 : 50	—	++		+++	+++	++		+++	++
1 : 100	—	+		++	++	++		+++	++
1 : 200	—	—		—	+	++		++	++
1 : 400	—	—		—	+	+		++	++
1 : 800	—	—		—	—	—		++	+
Contrôle	—	—		—	—	—		—	—

Action du sérum du sang :

TABLEAU XII (*suite*).

du cas **25**

sur le streptocoque	Stade Vésico pust. — Cas I	Stade Vésico pust. — Vacc. Brux. 2810	Stade Pustules — I	Stade Pustules — Vacc. Brux. 2810	Stade Croûtes tombées — I	Stade Croûtes tombées — Vacc. Brux. 2810	Stade Guérison — I	Stade Guérison — Vacc. Brux. 2810
1 : 6	++	+	++	++	+++	—	+++	++
1 : 12	++	+	++	++	+++	++	+++	++
1 : 25	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++
1 : 50	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++
1 : 100	+	++	++	++	+++	+++	+++	++
1 : 200	—	+	+	++	++	++	++	++
1 : 400	—	+	—	++	—	++	++	++
1 : 800	—	—	—	—	—	+	+	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

du cas **40** (jamais vacciné)

sur le streptocoque	Stade Papules — 50	Stade Papules — Vacc. Suisse	Stade Croûtes tombées — 50	Stade Croûtes tombées — Vacc. Suisse	Stade Guérison — 50	Stade Guérison — Vacc. Suisse
1 : 6	++	—	+	+	++	+
1 : 12	++	+	++	++	++	++
1 : 25	+	+	++	++	++	++
1 : 50	+	+	+++	++	+++	+++
1 : 100	+	+	+++	++	+++	+++
1 : 200	—	—	++	++	+++	+++
1 : 400	—	—	+	+	+++	+++
1 : 800	—	—	—	—	++	+++
Contrôle	—	—	—	—	—	—

du cas **49** (jamais vacciné)

sur le streptocoque	Stade Papules — 50	Stade Papules — Vacc. Suisse	Stade Pustules — 50	Stade Pustules — Vacc. Suisse	Stade Pustules (autopsie) — 50	Stade Pustules (autopsie) — Vacc. Suisse
1 : 6	+++	++	+++	++	+	++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	++	++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	++	+++
1 : 50	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 100	+	++	++	+++	+++	++
1 : 200	—	+	++	+++	++	++
1 : 400	—	—	—	++	+	++
1 : 800	—	—	—	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—	—	—

TABLEAU XIII.

Cette propriété — réaction agglutinante — qui nait au cours de la variole ou de la vaccine, n'a pas d'action vis à vis d'autres streptocoques. (Cf. le tableau similaire au chapitre de la variole : Tabl. VII.)

Action du sérum du sang :

du cas **24.**

sur le streptocoque	Stade Croûtes tombées — Cs	Stade Croûtes tombées — Scarlatine Gand	Stade Guérison — Cs	Stade Guérison — Scarlatine
1 : 6	—	++	—	++
1 : 12	—	++	—	++
1 : 25	—	++	—	++
1 : 50	—	++	—	++
1 : 100	—	++	—	++
1 : 200	—	++	—	+
1 : 400	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—

du cas **25.**

sur le streptocoque	Stade pust. — Cs	Stade Croûtes tombées — Cs	Stade Croûtes tombées — Scarlatine Gand	Stade Guérison — Cs	Stade Guérison — Scarlatine Gand
1 : 6	—	+	—	—	++
1 : 12	—	—	++	—	++
1 : 25	—	—	++	—	++
1 : 50	—	—	++	—	++
1 : 100	—	—	+	—	++
1 : 200	—	—	+	—	+
1 : 400	—	—	+	—	+
1 : 800	—	—	+	—	+
Contrôle	—	—	—	—	—

du cas **40.**

sur le streptocoque	Stade Papules — Puerpéral Gand	Stade Papules — Marmorek	Stade Croûtes tombées — Puerpéral Gand	Stade Croûtes tombées — Marmorek	Stade Guérison — Puerpéral Gand	Stade Guérison — Marmorek
1 : 6	+	+	++	—	++	—
1 : 12	+	—	+	—	+	—
1 : 25	—	—	—	—	—	—
1 : 50	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—

du cas **49.**

sur le streptocoque	Stade Pust. — Erysipèle Král	Stade Pust. (aut.) — Erysipèle Král
1 : 6	+++	++
1 : 12	++	+
1 : 25	+	—
1 : 50	—	—
1 : 100	—	—
1 : 200	—	—
1 : 400	—	—
1 : 800	—	—
Contrôle	—	—

Note : Cf. Tabl. XII.

Le streptocoque vaccinal (comme le streptocoque variolique cf. Tabl. VIII) n'est pas agglutiné par les sérums antistreptococciques produits avec d'autres souches streptococciques, tels ceux de Moser, de Marmorek, de Denys, d'Aronson. (Voir au chapitre de la variole, Tabl. VIII.)

A propos des propriétés culturelles du streptocoque de la vaccine, on pourrait répéter ce qui a été dit de celui de la variole. Ici aussi les colonies sur agar sont généralement petites, vitreuses, et celles qui se présentent avec un centre et un bord épaissis dès les premières 24 heures, ne se manifestent pas comme streptocoques vaccinaux aux essais d'agglutination. Cependant la règle n'est pas tout à fait absolue, et l'on constate parfois une légère variabilité dans l'aspect des colonies. De même l'allure des chaînettes peut présenter de faibles différences : ainsi dans une culture en bouillon, la chaînette de la souche Elberfeld a une certaine rigidité qu'on ne voit pas à celles des souches bruxelloise ou suisse.

Quant à la conservation des cultures, elle prête aux mêmes observations que celles formulées à propos du streptocoque varioleux.

De ce chapitre se dégage la déduction suivante :

Déjà les essais positifs d'inoculation de la variole au veau et la transformation du virus variolique en vaccin avaient permis à Nocard d'affirmer la parenté qui les unit et de présumer leur commune origine; maintenant que nous savons que par leurs propriétés d'agglutination, les streptocoques que l'on rencontre dans ces deux affections se rapprochent entre eux et se séparent des autres streptocoques, nous sommes amenés plus près encore de la conception de l'*identité* des deux affections.

Le streptocoque vaccinal dans le vaccin.

Considérons maintenant le streptocoque vaccinal dans son milieu, au point de vue des particularités spéciales que celui-ci lui prête.

Un premier essai de culture fait avec du vaccin bruxellois, précisement en emploi à l'Hôpital, donna un résultat positif.

Il en fut de même d'envois demandés à intervalles successifs et mis en culture aussitôt à la réception. Ils provenaient de huit veaux différents : 2798, 2799, 2801, 2803, 2804, 2810, 2815, 2818.

Un vaccin bruxellois que nous avons conservé, après réception, pendant un mois et demi, ne donna plus de développement de streptocoques; à peine quelques rares colonies de staphylocoques se levèrent

après 48 heures. Les essais de culture en bouillon furent un peu plus favorables quantitativement.

Un autre échantillon de vaccin de Bruxelles, du même âge, et encore en emploi à l'Hôpital, donna les mêmes résultats.

Un vaccin reçu depuis 3 mois ne fournit plus de microbes cultivables, ni en bouillon, ni sur agar.

Il en fut de même d'échantillons plus âgés encore.

Rappelons que ce vaccin est glycériné.

Le directeur de l'Institut vaccinal suisse, M. le Dr Carini, a mis à notre disposition, avec une extrême obligeance, du vaccin de son institut.

Ce vaccin avait été récolté le 3 décembre, 5 1/2 jours après l'inoculation, et fut reçu le 7 février. Par la culture sur agar, nous en avons retiré des colonies de streptocoque spécifique, dont les propriétés sont identiques à celles des souches bruxelloises.

Le règlement du service vaccinogène de l'Académie de Paris ne permit pas de nous envoyer les échantillons de vaccin demandé.

M. le Dr L. Voigt a bien voulu nous faire parvenir sur notre demande du vaccin de la souche variolo-vaccinale qu'il a créée à Hambourg et entretenue par passages ininterrompus sur le veau. Prélevé au 19 mai au 5e jour après l'inoculation, il avait été mélangé immédiatement à 2 parties de glycérine pure et broyé le 27 mai; il nous est parvenu le 29 mai et fut immédiatement mis en culture. Celle-ci ne donna que de rares colonies de staphylocoques, mais dans l'eau de condensation de plusieurs tubes il se développa des streptocoques qui furent repiqués et soumis aux épreuves de l'agglutination. Tous présentaient cette propriété au même taux. Ce vaccin fut également inoculé sur l'homme afin de retirer le streptocoque de l'éruption produite.

Nous nous sommes procurés, par l'intermédiaire amical d'un confrère de Cologne, des vaccins de divers instituts allemands, tels qu'ils se trouvent dans le commerce.

1° Hambourg (Pizza et Abel). D'après les renseignements joints à l'envoi ce vaccin avait été récolté le 19 janvier, au 5me jour d'éruption chez le veau. Il nous est parvenu le 9 février et fut immédiatement mis en culture, sans résultat. Sur des milieux de culture de choix (par exemple additionnés de sérosités humaines) le résultat reste négatif. Tardivement

apparaissent quelques rares colonies chétives de staphylocoques et de diplocoques.

2° Weimar (PFEIFFER). Sorti le 7 février de l'Institut, reçu le 9 février. Dans les essais de culture on ne constate aucun développement microbien.

3° Elberfeld. Sorti de l'Institut le 6 février 1903. Reçu le 9 février : Essais de cultures : négatifs.

4° Cologne. Des indications précises nous manquent. Même résultat négatif en cultures.

Ainsi donc, il est facile de retirer du vaccin récemment recueilli un streptocoque qu'on reconnait comme vaccino-variolique par les épreuves de l'agglutination.

Mais à mesure que le vaccin devient plus âgé, *le streptocoque, ainsi que les autres microbes* qui s'y trouvent, perdent la propriété de se laisser cultiver en milieu artificiel. Remarquons que tous ces vaccins sont glycérinés, or cette disparition progressive et rapide des germes cultivables correspond parfaitement à ce qui a été décrit (Cf. Historique) sous le nom de « action purificative de la glycérine. »

Nous avons vu, dans les travaux qui s'occupent de la question, que les streptocoques sont à peu près les premiers à ne plus pousser dans les cultures, puis progressivement disparaissent les autres germes et spécialement les pyogènes, à qui d'ailleurs il fut prêté le plus d'attention ; les derniers qui résistent sont d'ordinaire quelques staphylocoques dorés et blancs (ROSENAU).

Et pourtant ces vaccins restent inoculables à l'homme pendant un temps encore assez long, plusieurs mois en moyenne. Ce fait intéressant était déjà connu en 1883 par KOCH et fut remis en lumière par les défenseurs de la glycérinisation du vaccin et particulièrement par les auteurs tels LANDMANN, DREYER etc., qui voulaient arriver à faire disparaître tous les pyogènes tandis qu'ils croyaient ne garder que le germe inconnu et « non cultivable » du vaccin *(keimfreie Impfstoff)*.

CALMETTE et GUÉRIN prétendent que cette disparition n'est pas absolue et que si on ensemence ces vaccins en bouillon et qu'on les laisse 2 à 3 jours à 37° ils donnent « constamment » lieu à un développement microbien.

Il est certain que les milieux liquides sont plus favorables que l'agar, à preuve que parfois, alors même qu'il ne se développe pas de colonies sur l'agar, on trouve une multiplication d'organismes dans le liquide de condensation. A cette observation se rattache la constatation de SCHULZ, relevée dans la bibliographie.

Néanmoins, d'après nos résultats, le terme « constamment » de Calmette et Guérin nous semble excessif.

Mais, si l'on inocule à l'homme un vaccin âgé, il est facile de retirer des vésicules produites, entre autres micro-organismes, un streptocoque qui a absolument les mêmes propriétés que le streptocoque qu'on peut retirer directement du même vaccin plus jeune. Nous avons pu réaliser l'expérience avec le vaccin de Bruxelles.

Avec les divers vaccins qui n'avaient plus montré de germes cultivables dans les milieux artificiels, nous avons inoculé des enfants non encore vaccinés, et ainsi recueilli et isolé des vésicules produites des streptocoques qui ont été reconnus vaccino-varioliques par la méthode des agglutinations.

Voici le détail de ces opérations (3 insertions par individu) :

Vaccin Hambourg (Pizza et Abel)

1	Résultat tardivement +	
2	» +	
3	» +	
4	—	
5	+	vésicules typiques dont on retire le streptocoque.
6	+	» » » » »
7	+	

Vaccin suisse

1	+	
2	+	
3	+	
4	+	
5	+	
6	+	
7	+	
8	+	
9	+	
10	+	dont on retire le streptocoque.
11	+	dont on retire le streptocoque.
12	—	(revaccination).

Vaccin Weimar

1	+	2 petites pustules.
2	+	3 belles vésicules dont on retire le streptocoque.

Vaccin Elberfeld

1	+	3 belles pustules dont on retire le streptocoque.

Vaccin Cologne

1	?	

Variolo-vaccin Voigt

1	+	3 belles pustules dont on retire le streptocoque.

Pendant toute la période où le vaccin ne donne plus de colonies en cultures mais où il reste inoculable, le streptocoque parait donc se trouver à un état que l'on pourrait qualifier, faute d'un terme plus exact, de *latent* et que l'on pourrait rapprocher de celui où se trouvent des spores charbonneuses, sur lesquelles on a fait agir des antiseptiques pendant un temps trop court pour les tuer : elles ne donnent plus de cultures en milieu artificiel, mais inoculées à des souris, elle se développent et tuent celles-ci.

Une question se pose donc : la glycérinisation du vaccin est-elle utile?

Nous ne connaissons pas de travail consacré à l'étude de la diminution progressive du nombre de germes cultivables en milieu artificiel par l'effet du vieillissement simple du vaccin non glycériné. Nous ne disposons donc pas de données dont la précision égale celle des travaux de Dreyer, Deeleman, Kirchner, Pfuhl, et permette de les comparer avec ceux-ci.

Nous nous proposons de poursuivre nos recherches dans ce sens, nous bornant actuellement à signaler l'expérience suivante, déjà réalisée

D'un échantillon de vaccin glycériné depuis environ un mois (vaccin bruxellois) et donnant encore une culture abondante, on conserve une partie telle quelle, tandis qu'une autre partie est lavée sur filtre stérile avec la solution physiologique stérile et ensuite desséchée à l'étuve à 23°. Avec chacun des produits, des essais de culture sont faits alors de mois en mois et on voit que la disparition des germes cultivables est à peu près parallèle dans les 2 séries.

On sait d'autre part, par le chapitre de la variole, que le vieillissement des croûtes, sans addition de glycérine, permet de constater une diminution progressive dans la cultivabilité en milieux artificiels des micro-organismes y contenus, et ce, en un délai sensiblement analogue.

Quoiqu'il en soit, les auteurs admettent généralement que l'addition de glycérine accentue les effets du vieillissement, c'est-à-dire hâte l'atténuation de la cultivabilité, en milieux artificiels, des germes divers que renferme le vaccin (1), et l'on peut se demander s'il y a là un réel avantage.

(1) Il semble que ce vieillissement se produise extrêmement tôt si la quantité de glycérine est forte et si elle est ajoutée de suite après la récolte. Dans certains instituts on ajoute d'abord 1 partie de glycérine à 1 partie de vaccin récolté et on le conserve ainsi; un ou deux mois après, au moment du broyage et de l'expédition, on ajoute un 2d volume de glycérine (Bruxelles). Dans d'autres instituts on ajoute directement 2 parties de glycérine à 1 partie de vaccin (Voigt à Hambourg). Enfin dans certains instituts on atteint parfois la proportion de 1 partie de vaccin pour 3 de glycérine, variant cette quantité d'après l'âge et la virulence des récoltes (Berne). En Amérique la moyenne serait de 60 °/o de glycérine.

Il est possible que le seul rôle efficace attribuable à la glycérine est celui d'entraver, *pendant la conservation du vaccin*, la multiplication des germes étrangers plus vivaces que le streptocoque *à la température ordinaire.*

Pluralité des streptocoques.

MARMOREK avait cru trouver, — et il a défendu encore récemment sa manière de voir, — un argument décisif en faveur de l'unicité des streptocoques dans le fait qu'on pouvait faire acquérir aux souches les plus diverses une pathogénité analogue pour le lapin, puisque, par des passages successifs, on pouvait les rendre toutes érysipélogènes et plus tard septicémiques pour cet animal. De cette unicité des streptocoques il déduisait que toute affection streptococcique chez l'homme relevait de son sérum.

Devant les insuccès dans la pratique de la nouvelle méthode (actuellement aisément explicables), NEUFELD alla jusqu'à prétendre que dans le sang de l'homme il n'apparaît pas de substances immunisantes après une affection streptococcique.

PETRUSCHKY partageait la conviction de l'unicité des streptocoques, mais admettait la formation de substances immunisantes. Néanmoins il ne lui fut pas possible de répéter les expériences de MARMOREK et il met en doute l'action curative, même préventive du sérum antistreptococcique de MARMOREK.

BORDET, au contraire, put confirmer les résultats positifs attribués au sérum par son auteur, vis-à-vis du streptocoque correspondant.

ARONSON, à la suite d'une première série d'essais pour la préparation d'un sérum, arrive également à la conception de l'unicité des streptocoques. Toutes les souches qu'il emploie, il les fait passer par l'organisme de la souris et constate que son sérum a des propriétés antitoxiques vis-à-vis de ses souches, alors que le sérum de MARMOREK ou de TAVEL n'en a pas. Notre travail montre (page 244) que précisément les passages par l'organisme des animaux, et ici en particulier par la souris, modifient les souches originales dans le sens de l'unification, — vis-à-vis de la souris tout au moins — et sont ainsi causes d'erreurs d'interprétation. MEYER a publié récemment une observation analogue.

De ces diverses études, sans donc trancher encore la question de l'unicité ou de la pluralité des streptocoques, il s'était dégagé que l'action immunisante et curative d'un sérum antistreptococcique ne se manifeste à un degré appréciable que vis-à-vis de la souche qui a servi à l'immunisation.

Maintenant que nous connaissons plusieurs affections à streptocoques,

nous en trouvons une confirmation dans le fait que l'une n'immunise pas contre l'autre. La nature le démontre surabondamment : un individu peut contracter successivement la rougeole, la scarlatine, le vaccine, parfois encore la variole, quoique toutes ces affections donnent une immunité de longue durée. Nous ne citons dans l'énumération ni la varicelle ni l'érisypèle qui n'assurent qu'une immunité beaucoup plus courte. Faisons remarquer de plus qu'un individu qui a traversé les fièvres éruptives, où intervient le streptocoque, n'est nullement indemne d'angines ou d'affections pyogènes streptococciques, comme nous avons pu l'observer en clinique.

Ces faits plaident déjà contre l'unicité des streptocoques.

SCHOTTMÜLLER (1903) essaye d'établir une différenciation par l'absence, la présence ou l'intensité des propriétés hémolytiques des cultures faites sur milieux renfermant de l'hémoglobine.

MEYER (1902) s'écarte de la conception d'unicité des streptocoques, et ce, spécialement à propos des propriétés d'immunisation et d'agglutination, de même SOMMERFELD (1903), qui se base sur une étude comparative des propriétés immunisantes et préventives des divers sérums.

On peut invoquer aussi la spécificité de la réaction immunisante du sérum antiscarlatineux de MOSER.

Aussi les autres sérums antistreptococciques sont-ils actuellement tous polyvalents. Introduite par DENYS, cette façon de faire est adoptée maintenant par TAVEL, ARONSON, MARMOREK. De plus d'une façon générale on évite les passages par l'organisme des animaux de laboratoire.

Et cependant, les travaux les plus récents accusent un retour vers l'ancienne conception de l'unicité des streptocoques.

ARONSON (1903) ne voit dans les réactions d'agglutination que des réactions individuelles, qui ne se rapportent donc pas à un groupe. On pourrait discuter la formation de ses groupes, mais sans nous engager dans les détails, nous opposons l'ensemble de notre travail à cette manière de voir.

MENZER (1903) défend aussi l'unicité des streptocoques. Mais des circonstances extérieures, dit-il, peuvent influer énormément et dans des sens divers sur leurs propriétés biologiques.

On voit par nos tableaux, qu'au contraire de ces affirmations, les combinaisons multiples et variées des réactions d'agglutination présentent une constance de ces propriétés, telle que notre travail tout entier plaide absolument pour la pluralité des streptocoques avec des spécificités diverses, et la possibilité de former des groupes définis.

Applications cliniques des sérums antistreptococciques de Marmorek, de Denys, d'Aronson.

Le rôle d'agent d'infection concommittante au stade de suppuration, que l'on attribuait en partie au streptocoque, avait déjà suggéré des essais de sérothérapie.

Sous l'influence de la théorie de l'unicité des streptocoques on s'était adressé au sérum antistreptococcique, sans plus.

Ces injections furent pratiquées d'abord dans 6 cas par Lindsay en 1899; elles furent reprises récemment par Schoul, et l'auteur crut pouvoir conclure à un effet favorable.

Les conclusions de notre travail modifient sensiblement la base du raisonnement sur lequel reposent ces tentatives et les développements qui précèdent sont de nature à éveiller des doutes quant aux succès à en attendre.

Pour reprendre ces expériences, nous nous sommes servis du sérum de Marmorek, de Denys et d'Aronson, en ayant soin de mesurer la température des malades à intervalles rapprochés.

Ces relevés sont exprimés par les courbes thermiques ci-dessous :

Cas **59**. — D. B. G., 6 ans, vaccinée ?. Variole d'intensité moyenne. — Injection de 10 c.c. + 10 c.c. de sérum de Marmorek.

Cas **62**. — D. B. A., 21 ans, jamais vacciné. Variole confluente. — Injection de 10 + 10 + 10 c.c. de sérum de Marmorek.

Cas **61**. — V. E. J., 32 ans, vacciné dans l'enfance. Varioloïde. — Injection de 20 c.c. de sérum de Marmorek.

Cas **93**. — F. M., 42 ans, vacciné dans l'enfance. Variole moyennement grave. — Injection de 150 c.c. de sérum de Denys.

Cas **92**. — C. A., 5 ans, non vacciné. Variole confluente grave. — Injection de 50 c.c. de sérum de Denys.

Cas 85. — G. L., 56 ans, vacciné dans l'enfance. Variole hémorragique. — Injection de 10 + 20 c.c. de sérum d'ARONSON.

Cas 95. — V. D. W. E., 25 ans, jamais vacciné. Variole hémorragique. — Injection de 30 c.c. et 10 c.c. de sérum d'ARONSON.

Cas 89. — C. P., 28 ans, vacciné dans l'enfance. Variole moyennement grave. — Injection de 20 c.c. de sérum d'ARONSON.

Cas 91. — O. E., 10 ans, non vacciné. Variole confluente grave. — Inj. de 20 + 10 c.c. de sérum d'ARONSON.

Ces graphiques confirment bien ce que nous avions présumé.

On n'y retrouve pas ces chutes caractéristiques de l'action d'un sérum efficace.

L'injection n'a pas non plus d'action sur la période de suppuration.

Les chutes de température qui se sont produites après des injections faites au début de la période de défervescence du stade d'invasion ne peuvent pas être attribuées d'une façon un peu certaine au sérum, car en dépit de l'injection, on voit la température suivre encore sa marche ascendante pendant plusieurs heures. Ce fait est surtout manifeste dans la courbe thermique du cas 61 (varioloïde).

Une faible action (cas 89) pourrait pourtant être attribuée au sérum d'ARONSON, ce que les épreuves d'agglutination laissaient soupçonner d'ailleurs (Cf. tableau d'agglutinations VII).

Au contraire les succès signalés dans la scarlatine avec le sérum antistreptococcique scarlatineux de MOSER, permettent d'espérer que l'on obtiendra assez facilement avec le streptocoque spécial tiré des cas de variole un sérum thérapeutiquement efficace.

Nous reviendrons ultérieurement sur nos expériences d'immunisation des chevaux.

Valeur étiologique du streptocoque variolique.

Nous ne discuterons pas encore la question de savoir si le streptocoque variolique intervient *seul* dans l'étiologie de la variole ou de la vaccine.

Outre les réactions d'agglutination, décrites dans ce travail, et l'importance qu'on leur accorde pour d'autres affections, on pourrait invoquer à l'appui de cette interprétation les résultats favorables obtenus par le sérum antistreptococcique scarlatineux de Moser.

Mais même pour cette affection, certains auteurs soulèvent l'hypothèse de l'existence d'un micro-organisme encore inconnu, vivant en symbiose avec le streptocoque.

Il résulte de nos recherches que dans la variole, la rougeole et la varicelle interviennent aussi des streptocoques à propriétés spéciales. Ces faits rendent la supposition de la symbiose moins probable.

De plus, nous avons démontré que l'inoculation de vaccin animal à l'homme et l'évolution de la vaccine qui y fait suite, provoque l'apparition, à un haut degré, des propriétés agglutinantes vis-à-vis du streptocoque variolique; là encore se montre la grande importance du streptocoque vaccino-variolique.

Mais, comme dans l'étude des streptocoques en général il y a encore de très nombreuses inconnues, nous ne voulons pas encore, de la seule méthode des agglutinations, déduire le rôle étiologique du streptocoque variolique, quoique l'on se soit cru autorisé à une pareille conclusion dans la question de la fièvre typhoïde et que tout récemment Kolle et Gotschlich (Deut. med. Woch., 23 Juillet 1903) considèrent cette méthode comme suffisante pour établir l'identité et la spécificité des souches de vibrion du choléra.

Le streptocoque variolique n'est presque pas pathogène pour le lapin ou pour le cobaye. On peut le rendre pathogène pour une espèce animale, entre autres méthodes, par des passages successifs, mais dès lors, il perd ses propriétés caractéristiques (Voir p. 244).

Le nombre d'animaux sur lesquels l'expérience peut se faire utilement, se trouve ainsi notablement réduit, ce sont ceux qui prennent la vaccine.

Par là, les conditions d'expériences deviennent plus difficiles et plus longues, d'autant plus qu'elles se compliquent de questions d'ordre général sur les streptocoques.

Comme ces expériences demandent un temps assez long, nous nous sommes décidés à publier dans le présent travail ce qu'on pourrait appeler la partie clinique de nos recherches.

Dans une seconde publication nous réunirons, comme partie expérimentale, les recherches sur la pathogénité des souches streptocciques que nous avons isolées de la variole.

C'est après l'exposé de ces expériences que nous nous prononcerons d'une façon ferme sur la spécificité du streptocoque variolique dans l'étiologie de la variole et de la vaccine.

Sérodiagnostic.

Dès maintenant, on peut baser, croyons-nous, sur les données de notre travail une méthode de sérodiagnostic de la variole.

Pour un individu jamais vacciné et peut-être pour celui dont la vaccination remonte à de nombreuses années, il est simple. Nous savons qu'à l'apparition de l'exanthème la maladie a déjà une certaine durée et qu'il s'est déjà formée une assez forte quantité de substance agglutinante.

Pour un individu qui a été vacciné, il y a naturellement une cause d'erreur et le sérodiagnostic doit être complété par la recherche du streptocoque spécial dans le sang de l'individu.

La méthode des agglutinations permet de plus de faire le diagnostic différentiel de la variole de la varicelle en se rappelant que l'immunisation contre la varicelle n'a qu'une durée très éphémère. Il suffit donc de posséder les deux souches streptococciques et d'y faire agir le sang de l'individu suspect.

Nous ne nous cachons cependant pas que par suite des difficultés pratiques d'avoir constamment des cultures suffisamment homogènes pour l'agglutination, le sérodiagnostic de la variole ne pourra pas toujours se faire en un délai aussi court que celui de la typhoïde, et n'atteindra pas, pour le moment du moins, l'importance de celui-ci.

Maintenant que nous connaissons l'intervention d'un streptocoque spécial et dans la scarlatine et dans la variole, il est permis de croire à la présence de streptocoques spéciaux dans d'autres affections fébriles éruptives.

Nous avons entrepris des recherches dans ce sens avec un résultat positif. En nous basant sur les réactions d'agglutination, il nous a été possible d'isoler et de caractériser des souches de streptocoques spéciaux pour la rougeole et pour la varicelle (Cf. pages 215 et 240).

Et en étendant par analogie ces données dans le domaine de la pathologie animale, on peut se demander si dans la clavelée on ne rencontrerait pas également un streptocoque spécial. En effet, la clavelée

est étroitement apparentée aux affections précédentes. GALLI-VALERIO, dans son étude sur l'état actuel de la question, ainsi que les principaux auteurs de médecine vétérinaire, insistent sur cette parentée : tels FRIEDBERGER et FRÖHNER, NOCARD et LECLAINCHE. D'après ces derniers « il est à priori évident que l'élément de la contagion est analogue à celui de la vaccine et de la variole ».

Conclusions.

I. Dans le sang prélevé aseptiquement du cœur, à l'autopsie de tout varioleux, on trouve du streptocoque pur. Le nombre varie avec le stade, avec prédominance pour le stade papule et papulo-vésicule.

II. On retire également ce streptocoque pur du sang pris sur le vivant; ainsi que des manifestations éruptives avec prédominance pour le stade de la vésicule développée.

III. Le streptocoque, retiré pur du sang varioleux et des manifestations éruptives, est agglutiné par le sang de tout varioleux.

Le sérum sanguin d'un varioleux quelconque agglutine chacun des streptocoques tirés des cas de variole.

Le sérum sanguin d'un varioleux n'agglutine pas les autres streptocoques, exceptés ceux, spécifiques d'autres affections que le malade aurait traversées : tels le streptocoque de la vaccine, celui de la scarlatine, celui de la rougeole.

Le sérum sanguin de tout individu vacciné agglutine le streptocoque variolique, mais ordinairement à un taux moindre qu'après une atteinte de variole.

Le sérum sanguin d'individus non vaccinés ou d'enfants nouveau-nés n'agglutine pas le streptocoque variolique.

La propriété agglutinante du sérum sanguin vis-à-vis du streptocoque variolique naît et s'accroit au cours de l'affection.

On ne constate pas un accroissement comparable de la propriété agglutinante vis-à-vis d'autres streptocoques.

Des sérums antistreptococciques faits avec d'autres streptocoques, tels celui de MOSER ou bien les sérums polyvalents de MARMOREK, d'ARONSON, de DENYS, n'agglutinent pas le streptocoque variolique, alors qu'ils agglutinent à un haut degré le ou les streptocoques qui ont servi à leurs préparation.

La propriété agglutinante existe également dans la sérosité des manifestations éruptives.

IV. On retrouve le streptocoque variolique dans les croûtes, et aussi dans l'air des salles des varioleux où il est porté par des poussières.

V. Ce streptocoque pénètre dans l'organisme humain généralement par les voies respiratoires et la variole débute dans les 2/3 des cas par une angine dont les produits catarrhaux sont infectieux.

L'angine correspond alors à la première ascension thermique. De là le streptocoque se répand dans le sang et s'arrête dans la peau (stade papule), où il prolifère (stade vésicule), produisant ainsi la 2de ascension thermique. Cette infection périphérique est vaincue par l'invasion leucocytaire (stade pustule) et, tandis que sous la lésion l'épiderme se sépare, la pustule se dessèche et devient croûte.

VI. Dans les abcès post-varioliques on peut retrouver le streptocoque variolique. Une septicémie postvariolique peut être provoquée par le streptocoque variolique. Mais ce streptocoque subit au cours de ces complications des modifications qui tendent à en altérer les propriétés caractéristiques. Ces altérations se reproduisent expérimentalement chez les animaux.

VII. Des divers vaccins on retire un streptocoque qui présente des propriétés d'agglutination identiques à celles du streptocoque variolique.

Le streptocoque vaccinal n'est pas agglutiné par le sérum des enfants nouveau-nés ou d'individus non vaccinés.

Il est agglutiné par le sérum sanguin de tout individu vacciné ou variolé, donc aussi par le sérum de mères vaccinées dont le sérum de l'enfant nouveau-né n'agglutine pas.

Cette propriété agglutinante, qui fait défaut avant la vaccination, existe dans le sérum sanguin inmédiatement après celle-ci.

De même, elle apparait et augmente dans le sérum sanguin au cours de l'évolution de la variole et ce, dans une proportion parallèle à l'accroissement décrit vis-à-vis du streptocoque variolique.

VIII. Donc, le streptocoque vaccinal s'agglutine sensiblement dans les mêmes conditions que le streptocoque variolique. Ces deux streptocoques peuvent donc être considérés comme identiques.

IX. Par l'addition de glycérine au vaccin, il peut devenir difficile, quand le vaccin est âgé, d'y démontrer la présence du streptocoque par la

simple culture. L'inoculation à l'homme permet de le retirer de la vésicule formée.

X. Les propriétés d'agglutination, décrites ci-dessus, sont donc spécifiques pour le streptocoque variolique et vaccino-variolique.

XI. Les données du travail tout entier tendent à faire admettre la pluralité des streptocoques, et la possibilité de constituer des groupes définis.

XII. Aussi l'injection de sérums antistreptococciques, non spécifiques pour le streptocoque variolique, tels celui de Denys, celui de Marmorek, celui d'Aronson, sont inefficaces au point de vue thérapeutique dans la variole.

XIII. Les réactions d'agglutination établissent la possibilité d'un sérodiagnostic de la variole.

En terminant ce travail, nous exprimons nos remercîments les plus vifs,

d'abord à notre chef, M. le professeur R. Boddaert, directeur de la clinique interne à l'Université de Gand,

à M. le Dr L. Cruyl, chef de service à l'Hôpital civil de Gand, dirigeant le quartier des varioleux, qui s'est empressé de mettre son service à notre disposition avec la générosité la plus large,

aux internes qui se sont succédés au quartier des varioleux : MM. G. Leboucq, Maes, De Meulemeester, Delplace et d'Hoorme, pour l'aide dévoué qu'il nous ont prêté, enfin

à M. D'Hondt, directeur de l'Hôpital civil de Gand, que nous avons toujours trouvé prêt à nous seconder dans les circonstances relevant de son domaine.

Gand, 1 août 1903.

Bibliographie.

ABBA, J. : *Sopra un baccillo patogeno invenuto nella polpa vaccinica.* Rivista d'igiene, 1891.

ARONSON : *Unters. über Streptococcen u. Antistreptococcenserum.* Berl. medic. Gesellsch., Juli 1902. Münch. med. Woch.

— *Weitere Unters. über Streptococcen.* Deutsche med. Wochenschr., Juni 1903.

ASCHER u. SYMANSKY : *Bakteriologische Erfahrung über die Königsberger Thierlymphe.* Zeitschr. f. Hyg., 1898.

BAREGGI : *Sul'essenza del contagio vajoloso.* Gaz. d'Ospitali, 1886.

BACLÈRE, CHAMBON et MÉNARD : *Le pouvoir antivirulent du sérum de l'homme et des animaux immunisés contre l'infection vaccinale ou variolique.* Ann. Inst. Pasteur, 1899.

v. BESSER : *Ein noch nicht beschriebener Bacillus der Variola vera.* Centralbl. f. Bakt. Bd. 13.

BEUMER et PEIPER : *Zur Vaccine-Immunität.* Berl. klin. Wochenschr., 1895.

BILLINGS : *The effect produced upon the blood by vaccination.* New-York med. News, 1898, vol. 73.

BLAXALL : Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899.

BORDET : *Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique.* Ann. Inst. Past., 1897.

BUTTERSACK : *Ueber ein Gebilde, welches sich in Trockenpräparaten von Vaccine und Variola-lymphe sichtbar machen lässt.* Arb. a. d. Kais. Ges. Amt., IX, 1893.

— *Ueber Vaccine.* Deutsch. med. Wochenschr., 1893.

— *Weiteres über das von mir beschriebenes Gebilde aus Vaccinelymphe.* Berl. klin. Wochenschr.. 1895.

CALMETTE et GUÉRIN : *Recherches sur la vaccine expérimentale.* Ann. Inst. Pasteur, 1901, p. 161.

CAROTEUS et COERT : *Virulenz der Vaccinelymphe,* 1878.

CHAMBON et SAINT IVES MÉNARD : *Epuration de la pulpe vaccinale glycérinée.* Bull. de l'Acad. de méd., 1872 et Bull. de la Soc. centr. de méd. vét., XLVI, p. 743.

CHAUVEAU, VIENNOIS et MEYNET : *Vaccine et variole.* Rapport de la Commission lyonnaise; Recueil de méd. vét., 1865, juin et juillet.

CHAUVEAU : *Production expérimentale de la vaccine naturelle.* Rec. de méd. vét., 1866, mars.

— *Des conditions qui président au développement de la vaccine dite primitive.* Rec. de méd. vét., oct. 1866.

— *Nature du virus vaccin.* C.-R. de l'Acad. des sc., 10 et 24 févr. 1868, et Rec. méd. vét., 1868.

CLARKE : *Einige Beobachtungen über die Morphologie der Sporozoën von Variola sowie über die Pathologie der Syphilis.* Centralbl. f. Bakt. Bd. 17, 1895.

COMBEMALE et MARIVINT : *Des abcès consécutifs à l'éruption variolique.* Bull. méd. du Nord, 1892.

COPEMAN : *The bacteriology of vaccine lymph.* Brit. med. journal, 17, VI, 1893, p. 986, 1256.

— *Small pox aud Vaccinia.* The Practitioner, vol. 56, 1896.

— *Natural history of vaccinia.* Lancet, may 1898.

COHN : Virchow's Arch., Bd. LV, 1872.

CORNIL et BABÈS : *Note sur le siège des bactéries dans la variole, la vaccine et l'érysipèle.* Soc. méd. des hôpitaux, 10 août 1883.

— *Les Bactéries.* 3e éd., t. II, p. 255, Paris, 1885.

COZE et FELTZ : *Recherches expérimentales sur la présence des infusoires et l'état du sang dans les maladies infectieuses.* Strasbourg, 1866.

— *Recherches cliniques et expérimentales sur les maladies infectieuses.* Paris, 1872.

CRAMER et BOYCE : *The nature of vaccine immunity.* Brit. med. Journ., 1893.

CROOKSHANK : *On the bacteriology of vaccine lymph.* Transactions VII. Internat. congres hygien., London, 1892, Bd. II, 1891.

DEELEMAN : *Ueber den Bakteriengehalt der Schutzpockenlymphe.* Arb. aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, XIV, 1898, p. 88, suivi d'une note de MAASSEN.

DELISLE : La médecine moderne, 1901.

DENIER : *La vaccine chez le lapin et ses modifications sous l'influence des injections du sérum de génisse vaccinée.* Ann. d'hyg. publique, 1901.

DENYS et MARCHAND : Bulletin de l'Acad. royale de méd. de Belgique, 1896 et 1897.

DENYS ET LECLEF : Ibid. 1895.

DOUGALL : Glasgow med. Journal, 1886.

DRÄER : *Ueber den Vaccinemikroorganismus* BUTTERSACK's. Centrallbl. f. Bakt., Bd. 16, 1894.

DREYER : *Bacteriolog. Untersuch. von Thierlymphe.* Zeitschr. f. Hyg., Bd. XVII, 1898.

EISELSBERG : *Nachweiss von Erysipelcoccen in der Luft chirurgische Krankenzimmer.* Langenbeck's Archiv, 1887.

FELIX : *Les réactions consécutives à l'inoculation vaccinale.* Bulletin de la soc. vaudoise des sciences nat., 1900.

FERRONI et MASSARI : *Sulla pretesa scoperta di Guarnieri a. la infezione vaccinica e vajolosa.* Riforma Medica, 1893.

FISCHER : *Ueber Variola und Vaccine, etc.* Münch. med. Wochenschr., 1890, 28 oct.

FREHER : *Ueber die bakteriologischen Beziehungen des Pockenstoffs.* Vortrag gehalten im Aerzteverein zu Stettin, 3 Nov. 1894.

FREYER : *Die Uebertragung von Variola auf Kälber behufs Erzeugung von Vaccine.* Zeitschr. für Hygiene, Bd. 21.

FROSCH, B. : *Bericht über die Thätigkeit der Kommission zur Prüfung der Impfstofffrage.* Berlin, 1896.

FUNCK : *Der Vaccine und Variola erreger.* Centrallbl. f. Bakt., Bd. XXIX, 1901, p. 921.

FÜRBRINGER : *Die jüngsten Pockenfälle im Krankenhause Friedrichshain.* Deutsch. med. Wochenschr., 1896.

GALLI-VALERIO : *Affections varioleuses, état actuel des études sur les rapports qui existent entre elles.* Centrallbl. für Bakt. XXV, 1899, p. 380 et 424.

GARRÉ, C. : *Ueber Vaccine und Variola.* Deutsch. med. Wochensch., 1887.

GRIGORIJEW : *Ueber Mikroorganismen bei Vaccine und Variola,* Ref. in BAUMGARTEN's Jahresbericht, 1889.

GUARNIERI : *Ueber die Parasiten der Variola und der Vaccine.* Mitth. XI Internat. med. congr. in Rom.

GUARNIERI, G. : *Ricerche sulla patogenesi ed etiologica dell' infezione vaccinica e vajolosa.* Arch. per le scienze mediche, XVI, 1892.

GUNDOLIN : *Zur Frage der Schutzpockenimpfung.* Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 37.

GUTTMANN : *Bacteriologische Untersuchungen des Inhaltes der Pockenpusteln.* Virchow's Arch. Bd. 102, 1886, p. 296 u. Bd. 108.

HACCIUS : *Variolo-vaccine.* Genève et Paris, 1894.

HLAVA : *Serum vaccinicum und seine Wirkung.* (Böhmisch), Ref. Centralbl. f. Bakt. 1895.

— *Versuche mit dem Serum von vaccinierte, variolisierte und vaccino-variolisierte Thieren.* Mittheil. d. Böhmische Akad., 1896. Ref. ibid.

HLAVA : *Vysnam mikroorganisme pri variole.* Sbornik lekarsky, Prag, 1887. Ref. ibid.

HÜCKEL : *Die Vaccinekörperchen, nach Untersuchungen an der geimpften Hornhaut des Kaninchen.* Ziegler's Beitr. 1898.

ISCHIGAMI : *Ueber die Kultur des Vaccine-resp. Variolaerregers.* Centrallbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.

JUHEL-RENOY et DUPUY : *Recherches expérimentales sur l'identité de la variole et de la vaccine.* Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol., Paris, 1894, VI.

JUREWITSCH : *Ueber den vererbten und intrauterinen Uebergang der agglutinierenden Eigenschaften.* Centrallbl. f. Bakt., 1903.

KENT : *The virus of vaccinia and its cultivation.* Lancet, 21 mai 1898.

KIRCHNER, M. : *Ueber den Keimgehalt animaler Lymphe.* Zeitschrift für Hygiene, XXIV, 1897, p. 530.

KLEBS : *Der Mikrococcus der Variolavaccine.* Arch. f. experim. Pathologie. Bd. X, 1880.

KLEIN : Report of the local Government board, 1897-98. Ref. : Centrallbl. f. Bakt.

KOCH (u. FEILER) : *Die Untersuchungen im kaiserlichen Gesundheitsamt über die Mikrococcen der Vaccine.* Deutsche med. Wochenschr., n° 34, Bd. X, p. 500, 1883.

KÜBLER : *Geschichte der Pocken und der Impfung* v. Coler's Bibliothek, 1901.

LANDMANN : *Der Vaccinemikroorganismus* BUTTERSACK's. Hyg. Rundschau, 1894.

— *Finden sich Schutzstoffen in dem Blutserum der Individuen welche Variola bez. Vaccine überstanden haben.* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. Bd. 18, 1894.

— *Bakteriolog. Untersuch. über den animalen Impfstoff.* Hyg. Rundschau, 1895.

LE DANTEC : *Infection par le streptocoque dans la variole.* Soc. médic. des Hôpitaux, 10 juin 1892.

— *Les microbes secondaires de la vaccine.* Gaz. méd. de Paris, 1895, p. 445.

— *Etude bactériologique de la variole.* Arch. de méd. navale, 1895.

LEMOINE : *Contribution à l'étude bactériologique de la pulpe vaccinale glycérinée.* Revue d'hyg., 1897, p. 732.

LEONI : *Sulla scoperta del modo di rendere bacteriologicamente puro il vaccino animale.* Rivista d'igiene e sanita publica, vol. VII.

— *Ueber die Faktoren der specifischen und pathogenen Aktivität der Pockenlymphe.* Mitth. XI. med. Congres in Rom.

LESNI, O. : *Sugli studi eseguiti intorno al fattori del attivita spezifica et patogena del vaccino.* Rivista d'Igiene, 1890, 325, — 10e congrès internat. med. Rome.

LINDSAY : *On antistreptococcic serum in the treatment of small-pox.* Brit. med. Journ. 1899.

MALJEAN : *Recherches sur les microbes du vaccin et en particulier sur les coccus de la vaccine rouge.* Gaz. hebd., 1893, p. 282 et 283.

MARMOREK : *Le streptocoque et le sérum antistreptococcique.* Ann. Inst. Pasteur, 1895.

— *La toxine streptococcique.* Ann. Inst. Past., t. XVI, p. 169, 1902.

— *L'unité des streptocoques pathogènes pour l'homme.* Ann. Inst. Past., T. XVI, p. 172, 1902.

MAROTTA : *Ricerche sul microparassito del vajuolo.* Rivista clinica e terapeutica, 1886.

METSCHNIKOFF : *L'immunité dans les maladies infectieuses.* Paris, 1901.

MEYER : *Die Agglutination der Streptococcen.* Deutsch. med. Wochenschr. 1902.

— *Zur Einheit der Streptococcen.* Berliner klin. Wochenschrift, 1902.

J. MEYER : *Ueber Antistreptococcenserum.* Deutsch. med. Wochenschr., 1903, 19.

MENZER : *Das Antistreptococcenserum und seine Anwendung beim Menschen.* Münch. medic. Wochenschr., 1903.

MIGULA : *Der Keimgehalt und die Widerstandfähigkeit der Bakterien der animalen Lymphe.* Arb. aus dem bakt. Inst. d. techn. Hochschule zu Karlsruhe, II, 1898, p. 65.

MONTI : *Ueber Aetiologie der Variola.* Centrallbl. f. Bakt., Bd. 16, 1894.

MOSER : *Ueber die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachstreptococcenserum.* Jahrbuch f. Kinderheilk., Bd. 57, 1903; Wiener klin. Wochenschr. N° 41, 1902; Berliner klin. Wochenschr. N° 1, 1903.

— *Ueber die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachantistreptococcenserum.* Verhandl. d. 74ten Vers. d. Gesellsch. deutscher Naturforscher und Arzte in Carlsbad, 1902.

MOSER u. v. PIRQUET : *Agglutination von Scharlachstreptococcen durch menschlichen Serum.* Ibid.

NAKANISHI : *Bacillus variabilis lymphæ vaccinalis.* Centrallbl. f. Bakt. Bd. 27, 1900.

NEUFELD : *Treten in menschlichen Blute nach überstandenen Streptococcenkrankheiten Antikörper auf?* Deutsch. med. Wochenschr. 1897.

NEIDHART : *Wissenschaftliche Mittheilungen über keimfreie Lymphe.* Referat erstattet auf der Versammlung der Vorstände der staatlichen Lymphegewinnungsanstalten in Frankfurt a. M. am 20 u. 21. XII, 96, Allgem. med. Centralzeitung N° 101, 104, 1896.

OBERMEYER : *Beiträge z. Kenntniss der Pocken.* Virchow's Archiv, 54, 1872.

OGATA : *Ueber Sporozoa der Vaccinelymphe und deren Bedeutung für die Krankheit.* Hyg. Rundschau, 1895.

PANZELOW et CZAPLEWSKI : *Beiträge zur Lehre von der Staphylococcen der Lymphe.* Centrallbl. für Bakt., XXV, 1899, p. 141.

PETRUSCHKY : *Ueber Antistreptococcenserum.* Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXII, 1896.

PFEIFFER : *Ueber die Züchtung des Vaccineerregers etc.* Centrallbl. f. Bakt. Bd. 18, 1895.

— *Die neueren seit 1887 vorgenommenen Versuche zur Reinzüchtung des Vaccinnecontagiums.* Zeitschr. f. Hygiene. XXIII, p. 306.

PFEIFFER, L. : *Die bisherigen Versuche zur Reinzüchtung des Vaccinecontagiums, etc.* Zeitschr. für Hygiene, Bd. 3.

— *Ein neuer Parasit des Pockenprozesses aus der Gattung sporozoa.* Korresp. bl. d. allg. ärztl. Ver. v. Thüringen, 1887 u. 1898.

PFUHL : *Weiteres über den Keimgehalt der Lymphe aus d. Königl. Impfanstalt in Hannover.* Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXX.

PIANA et GALLI-VALERIO : *Sulla morphologia dei parassiti del vajuolo umano.* Riforma medica, 1894.

POURQUIER et DUCAMP : *Sur l'identité de la vaccine et de la variole.* La semaine médicale, 1873, p. 476.

PROTOPOPOFF : *Zur Bacteriologie der Variola.* Zeitschr. für Heilkunde, Bd. 11, 1890.

QUIST : *Untersuch. über die Wirkungen der Vaccinemikrococcen.* Petersburger med. Wochenschrift, 1883, n° 46.

— *Die künstliche Zuchtung des Kuhpockenimpfstoffs.* Berl. klin. Wochenschr., 1893, n° 23.

REED : *On the apperience of certain amoeboid bodies in the blood of vaccinated monkeys and children and in the blood from cases of variola.* Journal of experimental medecine, 1897.

Rembold : *Versuche über den Nachweis von Schutzstoffen in Blutserum bei Vaccine.* Centrallbl. f. Bakt., vol. XVIII, 1895, p. 119.

Remouchamps : *Microbiologische onderzoekingen over de pokken.* IVde Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres te Groningen, 1893.

Rosenau : *Die keimtötenden Eigenschaften des Glycerins in Bezug auf Impfvirus.* Gesellsch. Amer. Bakt. — Ref. Centrallbl. f. Bakt, 1903, Bd. 33.

Rothe : *Verhütung unangenehmer Impffolgen.* Deutsche med. Wochenschr., 1900, no 12.

Ruete u. Enoch : *Ueber Vaccinereinculturen etc.* Deutsche med. Wochenschr., 1893, no 23.

Sabrazès et Joly : *Sur un nouveau streptothrix fréquemment isolé du vaccin de génisse.* Soc. de Biol., 29 janvier 1898.

Salmon : *Recherches sur l'infection dans la vaccine et la variole.* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897, p. 289.

San Felice et Malato : *Studien über die Pocken.* Centrallbl. für Bakt., XXV, 1898, p. 641.

Saquépée : *Etude sur la flore bactérienne du vaccin.* Thèse de Lyon, 1896.

Schottmüller : *Die Artunterscheidung der für den Menschen pathogener Streptococcen durch Blutagar.* Münch. med. Wochenschr., no 20, 1903.

Schoull : *Le sérum antistreptococcique comme moyen de traitement dans la variole.* Sem. méd., 1903, p. 84.

v. Sicherer : *Beitrag zur Kenntniss der Variolaparasiten.* Münch. med. Wochenschr., 1895.

Sobotka : *Zur Kenntnis des Vaccineprocessus.* Zeitschr. f. Heilk. Bd. 14.

Sommerfeld : *Vergl. Unters. über Antistreptococcensera nebst einigen Bemerkungen über die Kultur und Virulenz der Streptococcen.* Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903.

Stadelmann : *Pockenrecidiv oder Varicelle oder Variola.* Deutsche med. Wochenschr., 1896.

Sternberg : *Wissenschaftliche Untersuchung über das specifische Infectionsagens der Blattern und die Erzeugung künstlicher Immunität gegen diese Krankheit.* Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896.

Swoboda : *Zur Lösung der Variola und Varicellenfrage.* Wien. klin. Wochenschr., 20 et et 27 Nov. 1902.

Taconnet : *Variole congénitale.* Echo méd. du Nord, 14 déc. 1902.

Tanaka : *Ueber die Untersuchung des Pockenerregers.* Deutsche med. Wochenschr., 1902.

Tavel u. Krumbein : *Ueber Streptococcenserumtherapie.* Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte, 1901.

Tedeschi : *La Immunizzazione del Vaccino e del Vajuola.* Trieste, 1901.

Tenholt : *Die Bakterien der Kälberlymphe.* Correspondenzbl. der allg. ärtzlichen Vereins von Thüringen, 1887, no 6.

Troisier : *L'agent virulent de la vaccine.* Gaz. des Hôp. 1887.

Unna : *Dei Histopathologie der Hautkrankheiten.* Berlin, 1894.

Vagedes : *Mittheil. über eine Pockenepidemie in Berlin.* Deutsch. med. Wochenschr. 1896.

Van de Velde : *De la nécessité d'un sérum antistreptoccique polyvalent.* Arch. d. médec. 1897.

Van der Loeff : *Ueber Proteiden oder Amœben bei Variola vera.* Monatshefte f. prakt. Derm. 1887.

Viannay : *Deux cas de brièveté de l'mmunité vaccinale.* Lyon med., 1900, oct.

Voigt : Deutsch. med. Wochenschr., 24 décembre 1887.

Volk u. De Waele : *Ueber Hemmungserscheinungen bei frischen Immunseris.* Wiener klin. Wochenschr. no 49, 1902.

v. WASILEWSKI : *Ueber die Form und Färbbarkeit der Zellenschlüsse bei Vaccineimpfungen (Cytoryctes vaccinæ)*. Centrallbl. für Bakt., Bd. 21, 1897.

— *Beiträge zur Kentniss des Vaccineerregers*. Zeitschr. für Hyg. und Infektionskr. Bd. 37, 1901.

WASSERMANN : *Ueber Variola*. Charité Annalen, 1895.

WEIGERT : *Anatomische Beiträge zur Lehre von den Pocken*. Breslau, 1874.

— *Ueber pockenähnliche Gebilde im parenchymatösen Organen*. Habilitationschrift, Breslau, 1875.

ZAGARI : *Alcuna ricerche sperimentali sulla sieroterapia antivajolosa*. L'ufficiale sanitario, 1897.

Explication des Photogrammes.

PLANCHE I.

Fig. 1. — Streptocoques dans un frottis de sang du cas 29. — × 900. La présence d'une capsule partiellement colorée autour du streptocoque a enlevé à celui-ci une partie de sa netteté.

Fig. 2. — Streptocoques dans le frottis de la rate du cas 29. — × 900.

Fig. 3—6. — Agglutination du streptocoque, *pour justification des signes employés dans les tableaux*.

Fig. 3. — Culture homogène de streptocoque en bouillon (—). — × 300.

Fig. 4. — Agglutination légère (+). — × 300.

Fig. 5. — » moyenne (++). — × 300.

Fig. 6. — » forte (+++). — × 300.

Le procédé de reproduction n'a pas permis de conserver aux streptocoques, vu le faible grossissement, la netteté désirée bien qu'elle existe sur le négatif original.

PLANCHE II.

Fig. 1. — Culture de 48 heures, sur agar, de Vaccin Bruxellois ensemencé au moment de la réception de celui-ci. — gr. nat.

Fig. 2. — Coupe de l'amygdale du cas 32; partie de la surface pharyngienne. Desquammation épithéliale.

A, B : détritus cellulaires et micro-organismes. — C : vaisseaux thrombosés. — × 80.

Fig. 3. — Coupe de l'amygdale du cas 32, partie profonde; invasion du tissu adénoïde interfolliculaire par le streptocoque variolique disposé surtout en diplocoques. — × 900.

Fig. 4 (dessin). — Eruption, stade papule, coupe parallèle à la surface de la peau au niveau de la couche des papilles dermiques; groupe de microcoques dans la base d'une papille. — × 900.

PLANCHE III.

Fig. 1. — Eruption, stade vésicule débutante, coupe perpendiculaire à la surface de la peau. — × 100.

E : papilles du derme. — D : lamelles cornées superficielles. — F : épithélium normal. — C : épithélium en dégénérescence. — B : exsudat vésiculaire. — A : vacuoles renfermant des éléments cellulaires (épithéliaux et leucocytaires) en dégénérescence.

Fig. 2. — Eruption, stade vésicule développée, coupe perpendiculaire à la surface de la peau. — × 100. La vésicule est fortement étalée en champignon.

C : partie centrale de l'élément éruptif. — A : éléments cellulaires en dégénérescence au milieu desquels se trouvent de petits amas de streptocoques.

PLANCHE IV.

Fig. 1. — Eruption, stade pustule, coupe perpendiculaire à la surface de la peau. — × 25.

A : lamelles cornées superficielles. — C : Epithélium normal. — E : traînées vasculaires du derme entourées d'éléments inflammatoires. — D : reste épithélial entre deux parties où s'est faite la perforation de l'épiderme. — B : follicule pileux.

Fig. 2. — Eruption, stade pustule, extrémité droite de la figure précédente. — × 100.

D : épithélium normal. — C : Lamelles cornées superficielles — A : éléments cellulaires en dégénérescence, surtout leucocytaires, dus à l'invasion inflammatoire. Il n'y a plus que de rares restes de cellules épithéliales. — B : trabécules cloisonnants.

A
B
2

A
B
1

3

4

5

6

4

3

A

1

A

B

C

2

D
A
B
E
F
C
1

A
B
C
2

A

C

B

D

E

1

C

A

D

B

2

Aus dem Institute für Pharmak. u. physiolog. Chemie zu Rostock.
(Direktor : Prof. R. Kobert.)

Beitrag zur Lehre über Melanin und Glycogen in melanotischen Geschwülsten nebst Bemerkungen über Wirkung und physiologisch-chemisches Verhalten einiger Pigmente bei künstlicher Einfuhr.

von

Dr DANIEL HELMAN,
aus Lodz (Russ.-Polen).

Mit einer Doppeltafel.

Dank Prof. Kobert wurde ich in die Lage versetzt einige Untersuchungen über Glycogen und Melanin in den sie enthaltenden Geweben sowie auch Thierversuche mit dem Farbstoff vornehmen zu können.

Äusserer Umstände halber war ich leider nicht im Stande das Vorgenommene in der Weise und Ausführlichkeit zu bearbeiten, wie ich es anfangs beabsichtigt habe. Nichtsdestoweniger gelang es mir einige Thatsachen festzustellen, deren Veröffentlichung nicht ohne Interesse sein dürfte. Ohne meine Schuld erfolgt der Abdruck sehr verspätet.

I.

Nachdem das Glycogen von Cl. Bernard und Hansen in der Leber entdeckt worden war, ist es bald ein Gegenstand vieler Untersuchungen geworden, namentlich wegen seiner Wichtigkeit für die Lehre der Leberfunctionen und des Diabetes mellitus. Auch sein Vorkommen in den Muskeln erwies sich bald als von grosser physiologischer Bedeutung.

Dieses Kohlenhydrat bildet ferner einen geringen aber constanten und wichtigen Bestandtheil *fast aller in Entwickelung begriffenen Zellen* des

thierischen und menschlichen Organismus. Endlich wurde es auch in *manchen kryptogamischen Pflanzen*, wie Ascomyceten, in Tuber melanosporum, Aethalium septicum, Mucor Mucedo, Saccharomyces cerevisiae, etc. gefunden (KÜHNE). BÜTSCHLI hat es später auch in *Gregarinen, Infusorien, Cestoden*, etc. nachgewiesen. In Eingeweidewürmern ist es sogar recht reichlich enthalten. Aus *Schnecken* stellte es LANGE in unserem Institute dar. In den Organen des *Embryos* wird es fast überall und zwar ebenfalls in relativ grossen Mengen aufgefunden (BERNARD, KÜHNE).

Im Allgemeinen bildet das Glycogen einen Bestandtheil aller solcher Gewebe, in welchen ein lebhaftes Zellenwachstum vorhanden ist; dadurch finden wir auch das Glycogen bei pathologischen Zuständen, wo eine Zellenproliferation und Zellenproduction stattfindet, wie z. B. in *bösartigen Neubildungen*, die sich gewöhnlich sehr rasch entwickeln. Nach LUBARSCH (1) wird das Glycogen als pathologisches Product in nachstehenden Fällen aufgefunden :

1) *im Blute* bei Vermehrung des Zucker- und Peptongehaltes (GABRITSCHEWSKY), bei kachektischen Zuständen in Folge von chronischen Magen- und Darm- Catarrhen, Lungen- und Knochentuberculose (CZERNY). Das Auftreten des Glycogens ist hier nach LUBARSCH durch Gewebszerfall bedingt.

2) *in weissen Blutkörperchen* bei Entzündungen und Eiterungen (EHRLICH).

3) *In den Nierenepithelien* besonders in HENLE'schen Schleifen bei Diabetes (EHRLICH, PASCHUTIN, ABELES, FRERICHS) und endlich

4) in *bösartigen Geschwülsten*, wo das Glycogen « Ausdruck eines veränderten und gesteigerten Stoffwechsels der Zellen ist ». (LANGHANS, NEUMANN und and.).

Uns hier interessirt die Frage der Glycogenbildung in den Geschwülsten.

NEUMANN (2) war der erste, der in den Neubildungen Glycogen nachgewiesen hat. Die ausführlichsten Untersuchungen über diesen Gegenstand verdanken wir LANGHANS (3). Auf Grund einer sehr grossen Anzahl von Untersuchungen (über 1000 Tumoren) kam LANGHANS zum Schlusse, dass das *Glycogen nur in einer geringen Zahl der Neubildungen (20 %) sicher nachgewiesen werden kann*, viel häufiger dagegen wird es gänzlich vermisst.

LUBARSCH (1) konnte diese Thatsache bestätigen. Er erweiterte die Lehre über Tumorenglycogen und hat manche Thatsachen festgestellt, die grosses Interesse verdienen : in den entzündlichen Granulations-

geschwülsten, wie Tuberkel, Gummata, Leproma, Actinomycosis, Lymphoma, war Glycogen niemals gefunden, obgleich die Untersuchung gleich nach der Operation vorgenommen wurde. In den meisten gutartigen Geschwülsten, wie Fibromen, Myomen, Osteomen, Angiomyomen und Leiomyomen fehlt auch das Glycogen regelmässig.

Lubarsch hat auch bemerkt, dass die Geschwülste des Greisenalters viel weniger Glycogen enthalten, als z. B. Hodentumoren oder Knochensarcome, die bei jugendlichen Personen auftreten. Eine Ausnahme bilden nur die hypernephroiden Tumoren der Niere, die mehr dem reiferen Alter eigentlich sind und eine grosse Menge Glycogen enthalten.

Bevor ich zur Beschreibung der durch mich untersuchten Fälle übergehe, möchte ich noch im Kurzen das Verhalten vom Glycogen zum Melanin erwähnen.

Gestützt auf microscopische Prüfungen hat Lubarsch den wichtigen Satz aufgestellt : *Glycogen und Melanin schliesen sich gegenseitig aus.* In melanotischen Geschwülsten konnte er nämlich nie Glycogen nachweisen. Diese Thatsache, welche meines Wissens noch von niemand nachgeprüft worden ist, verdient eingehend studiert zu werden, und darum habe ich auf diesen Punkt besonders geachtet. Ein analoges Verhältniss liegt, wie Rosenfeld (4) behauptet, zwischen *Fett* und *Glycogen* vor. In der Fütterungsleber und in der Phosphorleber schwindet das Glycogen, auch die Chloroformleber ist fetthaltig aber glycogenfrei. Die Fettleber nach Pancreasextirpation zeigt reine Fettinfiltration verbunden mit Aglycogenie. Füttert man die Tiere mit Zucker, so findet man in der Leber wohl reichlich Glycogen, aber kein Fett. Lässt man die Tiere nach Phloridzinvergiftung weiter leben, so bildet sich Glycogen, aber das Fett verschwindet.

Andererseits theilen Desgrez und Bouchard (5) mit, dass sie auf Grund einer grossen Anzahl von Tierexperimenten zum Schlusse gekommen sind, dass das Fett eine Quelle für Muskelglycogen sei, dass ferner das Muskelglycogen sich vornehmlich durch unvollständige Oxydation des Fettes bildet.

Handelt es sich nun bei den melanotischen Tumoren um eine Umwandlung des Glycogens in Melanin, oder besitzen die melanotischen Geschwülste eine eigenthümliche Eigenschaft, dass sich in ihnen das Glycogen nicht bilden kann?

Es liegen mehrere indirekte Beweise für die Richtigkeit der ersten Anschauung vor, obgleich die Thatsache selbst noch nicht festgestellt wurde.

Wir werden noch später auf diesen Punkt zurückkommen; hier

möchte ich noch den LUBARSCH'en Satz citieren : « Auf Grund des Nachweises der glycogenbildenden Thätigkeit der Nebenniere nehme ich an, dass diesem Organ die Function zukommt, aus dem im Blut- und Saftstrome zugeführten Materiale eine eigenthümliche, in der Glycogenbildung ihren Höhepunkt erreichende Modification des Eiweisses herzustellen, welches an anderen Stellen zur Pigmentbereitung benutzt werden könnte. » LUBARSCH *bestätigt also die Möglichkeit der Entstehung des Melanins aus Eiweisstoffen und seine nahe Verwandschaft zum Glycogen.* Ich brauche wohl nicht erst besonders anzuführen, dass die modernen Anschauungen über die im Eiweissmolekül enthaltenen Komplexe nicht recht zu dieser Anschauung passen, und dass daher einige neue Analysen erwünscht sein mussten.

Die Tumoren, die ich zur Glycogen- und Melaninbestimmung verwendet habe, stammen aus der chirurgischen Klinik und aus dem anatomopathologischen Institute in Rostock, manche auch aus Wien und Graz, und wurden mir durch Prof. KOBERT, GARRÉ, A. THIERFELDER, KRETZ und CHIARI in liebenswürdiger Weise geliefert, wofür ich an dieser Stelle meinen innigsten Dank aussprechen möchte.

Zur Darstellung des Glycogens und Melanins hahe ich fast alle empfohlenen Methoden angewendet, wobei ich mehrfach mich überzeugen konnte, dass doch die älteste, die BRÜKE-KÜLZ'sche Methode gleichzeitig die beste ist. Um unnöthige Wiederholungen zu vermeiden werde ich bei der Beschreibung der Tumorenuntersuchungen gleichzeitig auch die angewendete Methode ausführlich angeben.

TUMOR N° 1.

Fibrosarcom aus dem Rücken ohne Pigment (Prof. GARRÉ). — Die Untersuchung wurde vorgenommen 3 Stunden nach der Operation, welche vom Prof. GARRÉ selbst ausgeführt wurde. Das Gewicht des harten äpfelförmigen Tumors betrug 24 gr. Microscopisch untersucht zeigt der Tumor sehr verschiedene characteristische sarcomatöse Zellen, zwischen denen viel interstitiales Gewebe vorhanden war. 12 gr. des Tumors wurden nach der BRÜCKE'schen (7) Methode bearbeitet. Er wurde in kleine Stückchen zertheilt. in einer Reibschale zerrieben, und dann in 2 % KOH-Lösung mehrere Stunden (3) tüchtig gekocht. Der gewonnene Brei wurde danach durch ein Leinwandtuch colirt und das Filtrat so lange mit Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid (BRÜCKE'sches Reagenz) behandelt, bis das Reagens keine Trübung mehr mit dem Filtrate ergab. Der Zusatz der BRÜCKE'schen Lösung hat, wie bekannt, den Zweck, die noch in Lösung befindlichen eiweissartigen Stoffe und den beim Kochen entstandenen Leim auszufällen. Nach Entfernen der Eiweisskörper wurde zu dem Filtrate 2 faches Volumen absoluter Alcohol zugegeben. Es bildete sich bald eine Trübung und am nächsten Tage entstand am Boden des Gefasses ein schneeweisser Niederschlag, der nach Abfiltriren, Auswaschen

mit Alcohol, Aether, Austrocknen bei 110° in Thermostat und endlich im Exsiccator über H_2SO_4, 0,0358 reines Glycogen gab, das alle ihm eigenthümliche physikalische und chemische Eigenschaften besass. *Die Glycogenmenge betrug also 0,278 % des frischen Tumors.* Nach Kochen mit 2 % Schwefelsäure und Neutralisiren mit NaOH bekam das Glycogen die Eigenschaft, die FEHLING'sche Lösung zu reduciren. Die Gährungsprobe wurde in diesem Falle nicht vorgenommen.

Von dem anderen Theile des Tumors (12 gr.) wurde das Glycogen nach der von KISTIAKOWSKI (8) empfohlenen Methode abgeschieden. Im Gegensatz zu allen anderen Verfahrungsweisen (Auskochen der Gewebe in 2 % Kalilösung) verwendet KISTIAKOWSKI die Kälte und schwache Säurelösungen, die aber doch stark genug sind, um die diastatischen Fermente unwirksam zu machen und keinen Uebergang des Glycogens in Zucker stattfinden zu lassen. Der in kleine Stückchen zerschnittene Tumor wurde in einem abgekühlten Mörser tüchtig zerrieben und dann mit kalter 1 % Salzsäurelösung mehrere Mal ausgezogen. Diese Manipulation musste 10—12 Mal wiederholt werden, bis das Extract keine Reaction mehr auf Glycogen gab. Hierauf wurde der Extract mit der BRÜCKE'schen Quecksilberjodidjodkaliumlösung behandelt, der Eiweissniederschlag entfernt und das Filtrat mit 2-fachen Volumen Alcohol versetzt. *Das Gewicht des gewaschenen und getrockneten Glycogens betrug 0,0288,* also weniger als bei der ersten Hälfte des Tumors. Die durch Kochen des Glycogens mit verdünnter H_2SO_4 entstandenen Zuckerflüssigkeit gab eine sehr deutliche TROMMER'sche Reaction. Bei Gährung bildete sich etwas Kohlensäure, die aber wegen ihrer geringer Menge nicht quantitativ bestimmt werden konnte.

Hierbei möchte ich erwähnen, dass diese Methode ziemlich viel Zeit in Anspruch nimmt und dass trotzdem mittelst derselben *das Glycogen nicht gänzlich aus* dem Gewebe ausgezogen wird, woven ich mich überzeugen konnte bei Nachprüfung des gebliebenen Breies. Der Vortheil dieser Methode liegt darin, dass man bei diesem Verfahren das Glycogen in seiner natürlichen Beschaffenheit, so wie es in dem Gewebe enthalten ist, erhält.

TUMOR N° 2.

Granulom auf der Basis eines Naevus entstanden (Prof. GARRÉ). — Der Tumor bildet eine leicht pigmentirte Granulationsgeschwulst, die nach Entfernung des Fettgewebes 1,36 gr. Gewicht hat. Der Tumor wurde sofort nach der Operation in kleine Stückchen zerschnitten, in einem Mörser zerrieben und dann mit 2 % KOH-Lösung gekocht. Die Eiweisskörper wurden wie gewöhnlich mittelst der BRÜCKE'schen Lösung ausgefällt und das klare Filtrat mit dem 2 fachen Volumen absoluten Alcohol versetzt.

Erst nach 3 Tagen entstand auf dem Boden des Gefässes ein sehr geringer schmutzig grauweisser Niederschlag, der nach Abfiltriren und Trocknen sich nicht in warmem Wasser löste. Mit verdünnter H_2SO_4 gekocht gab er keine Spuren von Zucker, d. h. die TROMMER'sche Reaction fiel ganz negativ aus.

Diese Analyse liefert also einen neuen Beweis dafür, dass *die Granulome kein Glycogen enthalten.*

TUMOR N° 3.

Dermoidcyste des Mundbodens (Ranula), op. von Prof. GARRÉ. — Eine glatte weichfluctuirende Geschwulst von Hühnereigrösse. Von dem reichlichen weissen käseartigen

Inhalt wurden 20 gr. entnommen und nach Methode von SALKOWSKI bearbeitet. Die käsige Masse wurde in 200 gr. siedendes Wasser geworfen und zum starken Sieden erhitzt, unter Zusatz einer Spur Essigsäure, wobei sich eine Menge von Eiweisskörpern ausgeschieden hat.

Die Masse wurde dann durch Leinwand colirt und abgepresst. Das Filtrat bis etwa 100 gr. eingedampft und dann mit dem BRÜCKE'schen Reagens versetzt. Das nach Entfernung der Eiweisskorper gewonnene Filtrat war wasserklar, farblos und gab mit Jod keine deutliche Reaction auf Glycogen.

Nichtdestoweniger habe ich 25 gr. des Filtrates mit dem 2 fachen Vol. Alcohol versetzt, wobei momentan eine deutliche Trübung entstand, die nach 18 Stunden einen weissen Niederschlag gab, welcher alle characteristischen Eigenschaften des Glycogens besass. Aus 20 gr. dieses Tumors wurde 0,0145 Glycogen gewonnen, d. h. 0,072 %.

Die TROMMER'sche Reaction gab einen relativ voluminösen röthlichen Niederschlag. Auch die Gährung fiel positiv aus.

TUMOR N° 4.

Myoma uteri, operirt von Prof. GARRÉ. — Eine sehr grosse, harte, apfelförmige Geschwulst von 1200 gr. Die Untersuchung wurde erst am 3. Tag nach der Operation vorgenommen. 1/4 des Tumors, also 300 gr. habe ich nach Vorschlag von KÜLZ (10) in Stücke zerschnitten, in 1 Liter siedendes Wasser geworfen und eine 1/2 Stunde tüchtig durchgekocht. Die ganz weich gewordenen Stückchen wurden dann in einer Porzellanschale zerrieben, zerdrückt und der Brei zurück in das Wasser gebracht, nachdem demselben 10,0 KOH zugefügt worden war. Nach Eindampfen bis 200 gr. Volumen, Erkalten, Neutralisation mit HCl, Fällen mittelst BRÜCKE'scher Lösung, und Abfiltriren, bekam ich eine milchige Flüssigkeit, die sich nicht abfiltriren liess. Bei Zusatz von KOH verschwand die Trübung, die kleinste Spuren von verdünnter Salzsäure riefen sie wieder hervor.

In Paraffin löste es sich nicht; es war also kein Fett. Nach Zusatz von Alcohol wird die Flüssigkeit ganz klar; sie wurde danach mit dem 2 fachen Volumen Alcohol behandelt. Schon nach 20 Stunden entstand eine sehr reichliche Menge weissen Niederschlages. Um die Reste der Eiweisskörper vollständig zu entfernen werden wieder Paar Tropfen Salzsäure und Kaliumquecksilberjodid zugefügt, der Niederschlag abfiltrirt, das Filtrat wieder mit Alcohol versetzt unter starkem und fleissigem Umrühren. Das auf dem Filter gesammelte Glycogen ist zuerst mit 62 %, dann mit 90 %, dann mit absolutem Alcohol gewaschen, bei 100°—105° getrocknet und endlich in einen Exsiccator gebracht worden.

Die untersuchten 300 gr. des Tumors (1/4 Theil des Ganzen) lieferten 0,61 gr. Glycogen, d. h. 0,203 %, der alle eigenthümlichen Eigenschaften besass. Bei der Gährung des mit Säure erhitzten Glycogens ergab sich, dass Traubenzucker gebildet worden war.

TUMOR N° 5.

Mammacarcinom, oper. von Prof. GARRÉ. — Ein harter Tumor (von 17,0 gr. Gewicht), der tief in das normale Fettgewebe eine circa 8 centim. lange und 2 centim. breite Infiltration gab. Der Tumor wie auch die Infiltration wurden auseinander getrennt und die Glycogenuntersuchung in gewöhnlicher Weise practicirt. Das von dem harten Tumor nach Auskochen mit KOH gewonnene Filtrat gab die Jodreaction sehr deutlich.

sie fiel aber negativ aus mit der vom Infiltrate gewonnenen Flüssigkeit. Abgesehen davon wurden beide Theile einer weiteren Wirkung der Salzsäure und BRÜCKE'schen Lösung ausgesetzt, und nach Ausfällen der Eiweisskörper mit dem 2 fachen Volumen Alcohol versetzt. In beiden Gefässen entstand charakteristischer weisser Glycogenniederschlag.

Der Tumor ergab 0,045 gr. Glycogen, entsprechend 0,265 %. Das Gewebe aus der Infiltrationsgegend ergab verhältnissmässig mehr, nämlich 0,808 gr. Beide Portionen wurden dann mit 2 % H_2SO_4 3 Stunden gekocht, abfiltrirt und neutralisirt.

Sie gaben eine sehr deutliche TROMMER'sche Reaction.

Auch die Gährungsprobe fiel positiv aus.

In diesem Falle wurde auch die microchemische Untersuchung vorgenommen, die auch einen positiven Erfolg gab. Ein Stückchen des Tumors, welches bald nach der Operation in 80 %, dann 99 % Alcohol gehärtet wurde, habe ich zerschnitten und die einzelnen Schnitte in LUGOL'scher Lösung gefärbt. Man sah in Gesichtsfelde mehrere grosse runde weinroth gefärbte Stellen, die von gelblich gefärbtem interstitialem Gewebe begrenzt waren. Besser erwies es sich statt gewöhnlicher LUGOL'scher Lösung die von EHRLICH (11) empfohlene Gummilösung, der 1 % LUGOL'sche Lösung zugesetzt ist, zu verwenden, wodurch die Wirkung des Wassers bis auf ein Minimum reducirt wurde.

TUMOR N° 6.

Carcinoma pylori, operirt von Prof. GARRÉ. — 35,75 gr. des Tumors wurden 24 Stunden nach der Operation zur Glycogenbestimmung genommen. In diesem Falle wurde die KÜLZ'sche Methode angewendet. Nach Abfiltriren und Auskochen *ergab sich 0.070 Glycogen, entsprechend 0.196 %.*

TUMOR N° 7.

Tumor malignus glandulae thyreoideae. Sarcoma, operirt von Prof. GARRÉ. — Vom Tumor wurde gerade 100 gr., d. h. fast der ganze Tumor 3 Stunden nach der Operation mittelst der KÜLZ'schen Methode verarbeitet. *Er lieferte 0,118 Glycogen, entsprechend 0,11 %* mit allen dem Glycogen eigenthümlichen Eigenschaften. Die microscopische Untersuchung ergab Lympho-Sarcom.

TUMOR N° 8.

Melanosarcoma hepatis. — Der Tumor stammt aus dem pathologischen Institute von Prof. A. THIERFELDER in Rostock, wo es lange in verdünntem Alcohol bewahrt war. Der Tumor bildete eine harte schwarze Masse mit eingelagerten kleinen Herden von Fett und Bindegewebe.

Die microscopische Untersuchung ergab sarcomatöse Zellen, das Lebergewebe war ganz mit pigmentirten unregelmässigen Massen bedeckt, so dass die Leberzellen nicht zu erkennen waren.

Zur Darstellung des Glycogens aus melanotischen Geschwülsten benutzte ich am liebsten die PFLÜGER'sche Methode. Das Vorhandensein von Melanin übt keinen wesentlichen Einfluss auf die Darstellung, da, wie bekannt, die in Alkalien gelösten Melanine durch Zusatz von Salzsäure ausfallen und mit anderen Eiweisskörpern durch Filtriren entfernt und vom Glycogen abgetrennt werden können.

10 gr. des Tumors wurden nach Vorschlag von PFLÜGER (12) mit 40 c.c. 1 % Kali-

lauge zuerst 10 Min. gekocht und dann im Wasserbade längere Zeit (1—2 Tage) digerirt (1).

Nach Filtriren und Auswaschen der gebliebenen Gewebsmassen wird das Filtrat in einem offenen Gefässe bis zu 20—25 c.c. eingedampft, abgekühlt und dann mit 3 c.c. HCl versetzt und so lange mit HCl und Kaliumquecksilberjodid abwechselnd behandelt, bis das Reagens keine Trübung mehr gab.

Das abfiltrirte Eiweiss und der Melaninniederschlag werden wieder in 2 % Kalilauge gelöst und mit BRÜCKE'schem Reagenz behandelt, um jegliche Spur von Glycogen zu gewinnen. Die gesammelten Filtrate werden mit dem doppelten Volumen Alcohol versetzt und sehr lange (3—5 Tage) stehen gelassen. Keine Spur von Niederschlag bildete sich jedoch. *Die Glycogenuntersuchung fiel also negativ aus.* Allerdings war dieses Resultat nicht unerwartet, denn beim langen Aufheben von Tumoren in nicht sehr starkem Alkohol geht das Glycogen wohl meist verloren, indem es sich in Zucker umwandelt und beim Wechseln des Alkohols weggegossen wird.

Um unnöthige Wiederholungen zu vermeiden werde ich gleichzeitig die *Darstellung des Melanins* aus diesem Tumor beschreiben. Der abfiltrirte schwarzbraune Eiweiss- und Melaninniederschlag wird tüchtig mit Wasser ausgewaschen und dann nach Zusatz von Salzsäure und Pepsin in ein Wärmebad hineingestellt. Die pigmenthaltigen Gewebstheile bleiben, wie bekannt, bei der künstlichen Verdauung mittelst HCl und Pepsin unbeeinflusst und können auf diese Weise sehr leicht von anderen Gewebsbestandtheilen abgetrennt werden. Nach Digeriren bildete sich eine sehr feine Suspension, die sich schwer filtriren liess. Zusatz von ein Paar Tropfen verdünnter H_2SO_4 gab einen voluminösen leicht filtrirbaren Melaninniederschlag. Der letztere wurde dann so lange auf dem Saugfilter ausgespült, bis das Filtrat keine Peptonreaction mehr gab. Nach Trocknen im Thermostat bei 110° und im Exsiccator bekam ich aus 1/10 der 170 c.c. Melaninpeptonlösung *0,0683 gr. (d. h. 6,8 %) reines Melanin*; aus der zweiten Portion *0,785 gr. (also 7,8%) Melanin.*

Nach Veraschung des Melaninpulvers wurden Reactionen auf Fe und S vorgenommen :

Mit $BaCl_2$ gab die im Wasser gelöste Asche keinen Niederschlag; es war also kein Sulfat vorhanden. Wohl aber ergab sich die Anwesenheit von Eisen durch folgende Reactionen :

mit H_2S : eine grünliche Färbung

mit K_4FeCy_6 : Smaragdgrün

mit NCSK : sehr deutliche röthliche Färbung.

Die pharmakologischen Versuche mit dem aus diesem Tumor gewonnenen Farbstoff werden weiter unten beschrieben werden.

TUMOR N° 9.

Melanocarcinoma cutis, von Prof. R. KRETZ erhalten. — Primärtumor mit keinen regionären Metastasen von der Haut des Oberschenkels einer 48 j. ♀.

---

(1) PFLÜGER (13) hat neulich die Thatsache hervorgehoben, dass beim zu langen Kochen des Glycogens mit KOH ein relativ grosser Verlust des Glycogens entstehen kann. Dieselbe Meinung haben schon früher auch M. v. VINTSCHGAU und DIEHL ausgesprochen.

Dieser Tumor wurde noch warm in Wien bald nach der Operation in absoluten Alcohol eingelegt und an Prof. KOBERT nach Rostock in liebenswürdiger Weise gesendet.

Der 3,30 gr. schwere pigmentirte Tumor wurde nach der Methode von SALKOWSKI (9) bearbeitet (50 c.c. H_2O + 50 c.c. 2 % KOH). Zu der alkoholischen Lösung wurde dann 15 c.c. 5 % HCl zugesetzt, wobei sich ein grauweisser Niederschlag bildete. Das gelblich gefärbte Filtrat wurde dann mit 15 c.c. Kaliumquecksilberjodid versetzt. Nach Entfernung der ausgefallenen Eiweisskörper wurde ein Theil des Filtrates mit doppeltem Volumen 97 % Alcohol versetzt, der zweite Theil vorher mit H_2S behandelt, um Spuren von Quecksilber zu entfernen, und dann mit Alcohol versetzt. Weder in der ersten noch in der zweiten Portion bildete sich ein Niederschlag. Die beiden Flüssigkeiten blieben klar. *Glycogen war also nicht vorhanden.*

Das abfiltrirte dunkelgraue Pigment wird mit Wasser abgewaschen und um etwaige Spuren von anderen Eiweissbestandtheilen zu entfernen im Wasserbade digerirt nach vorherigem Zusatz von HCl und Pepsin.

Nach 24 Stunden wurde der Niederschlag abfiltrirt, und so lange gewaschen, bis das Filtrat keine Peptonreaction mehr gab (NaOH + $CuSO_4$ — röthlich violett). Der gewonnene Melaninniederschlag löste sich sehr leicht in Na_2CO_3 mit gelblicher Farbe. Nach Neutralisieren der Lösung mittelst verdünnter Salzsäure bildete sich ein feinkörniger Niederschlag. Auf gewogenes Filter gebracht, gewaschen mit Wasser, Alcohol, Aether, getrocknet im Thermostate bei 100° und dann im Exsiccator gab er *0,0010 gr. Farbstoff* d. h. *0,03 % Melanin.* Die alkalische gelbliche Lösung des Farbstoffes gab vor dem Spectralapparate keinen Absorptionsstreifen. Die Reactionen auf Fe fielen negativ aus, dagegen war S vorhanden.

TUMOR N° 10.

Sarcoma melan. recidivum palati duri. — Das Präparat stammt von der chirurgischen Abtheilung des Prof. CHIARI in Prag, wo es 15 Jahre lang in starkem Alcohol bewahrt war. Der dunkelbraune 3,73 gr. schwere Tumor wird nach bekannter Weise (Methode PFLÜGER's) bearbeitet. Nach dem, was oben gesagt wurde, erwartete ich kein Glycogen zu finden. Merkwürdiger Weise gab das nach Entfernen des Melanins und der Eiweissstoffe gewonnene Filtrat aber doch eine deutliche Trübung mit Alcohol, und schon nach 10—14 Stunden entstand am Boden des Gefässes ein weisser Niederschlag, der alle Reactionen des Glycogens gab. Das Gewicht betrug 0,0085 gr. entsprechend 0,23 % Glycogen. Die FEHLING'sche Reaction fiel nach dem Kochen mit Säure auch positiv aus, ebenso die Gährungsprobe.

Dieser Fall spricht also gegen LUBARSCH; die Anwesenheit des Glycogens wird noch bemerkenswerter, wenn wir die lange Zeit zwischen Operation und Untersuchung mit in Rücksicht ziehen.

Der durch Zusatz von HCl gewonnene braunschwarze Niederschlag wurde gewaschen und auf 24 Stunden der künstlichen Verdauung unterworfen. Es entstand ein schwarzer Niederschlag und über ihm eine gelb gefärbte Flüssigkeit, deren grösserer Theil sehr leicht abgegossen werden konnte. Der abfiltrirte und gewaschene Niederschlag löste sich rasch in Na_2CO_3 mit einer tiefschwarzen Farbe. Zusatz von HCl gab einen dunkelbraunen Melaninniederschlag. Der letztere wurde dann abfiltrirt, mit Wasser,

Alcohol, Aether gewaschen, getrocknet und gewogen. Der Tumor lieferte *0.0484 Farbstoff, entsprechend 1,3 °/o Melanin.*

Die alcalische dunkelbraune Lösung des Farbstoffes gab keinen Absorptionsstreifen im Spectrum. Fe wie auch S waren in relativ grossen Mengen in dem Farbstoffe vorhanden.

TUMOR N° 11.

Sarcoma melanodes primarium glandulae thyreoideae et secundarium hepatis. Prof. CHIARI. — Der 10.15 gr. schwere primäre Tumor der Schilddrüse lieferte *0,1821 gr. dunkelbraunen Farbstoffes, also 1,8 °/o*, der secundäre Tumor von 4,86 gr. Gewicht lieferte eine relativ grossere Menge, nämlich *0.1660 gr., entsprechend 3.43 °/o.*

Was die chemischen Eigenschaften der gewonnenen Farbstoffe anbelangt, so konnte man zwischen beiden keinen Unterschied bemerken. Um Fe nachzuweisen wurde ein Theil der veraschten Substanz mit einem Krystalle sauren schwefelsauren Kaliums geglüht, dann in warmem destillirten Wasser gelöst. Die gewonnene klare farblose Flüssigkeit gab mit Schwefelcyankalium (KCNS) eine schöne rötliche Farbe, mit Ferrocyankalium eine grünlich bläuliche.

Der zweite Theil der Asche wird mit concentr. HNO_3 gemischt, im Uhrglas auf dem Wasserbade erwärmt, gekocht und dann eingedampft. Es wurden dann in das Uhrglas ein paar Tropfen HCl zugesetzt und die abfiltrirte klare Lösung gab mit $BaCl_2$ einen voluminösen weissen Sulfatniederschlag.

Da PFLÜGER und andere nachgewiesen haben, dass das Glycogen bei lang dauerndem Kochen sich vermindert, vermied ich in diesem Falle das Verfahren und liess die zerriebene Masse nach Zusatz von schwacher Kalilauge im Wasserbade längere Zeit (36 Stunden) digeriren. Dessen ungeachtet fand ich in diesem Tumor *keine Spuren von Glycogen.*

TUMOR N° 12.

Sarcoma melanot. metast. hepatis post. Sarcoma melanot. cutis (Prof. CHIARI). — Der 5,90 gr. schwere melanotische Tumor der Haut gab nach bekannter Bearbeitung *0,057 gr.*, entsprechend 0,99 °/o Melanin; der 41,78 gr. schwere Lebertumor gab verhältnissmässig viel weniger — *0,072 gr* , entsprechend 0,17 °/o.

In chemischer Beziehung waren die beiden Farbstoffe identisch : Fe und S waren in beiden vorhanden, nur die Intensität der Reactionen war viel grösser mit dem Leberfarbstoffe, als mit dem Hautfarbstoffe. *Glycogen war nicht vorhanden.*

TUMOR N° 18.

Melanotischer Tumor der Cutis (Pathol. Institut zu Rostock). — Der 12,30 gr. schwere Tumor gab nach der PFLÜGER'schen Methode verarbeitet *0,0340 gr. entsprechend 0,27 °/o dunkelbraunen Farbstoff*, der alle charakteristischen Eigenschaften der Melanine besass.

Schwefel war hier deutlich vorhanden. Die Reaction auf Fe fiel auch positiv aus. *Glycogen war nicht vorhanden.*

TUMOR N° 14.

Melanotischer Tumor der Leber (pathol. Institut zu Rostock). — 17,00 gr. des harten schwarzen Tumors lieferten eine ziemlich grosse Menge Farbstoffes, nämlich *0,7500 gr.*

entsprechend 4,41 %. Die Reaction auf Fe fiel negativ aus. S war in relativ grosser Menge vorhanden. *Glycogen konnte ich nicht nachweisen.*

TUMOR No 15.

Melanotischer Tumor der Haut (pathol. Institut zu Rostock). — Aus 5,36 gr. des Tumors wurde 0,032 gr. Melanin, entsprechend 0,59 % gewonnen. Der Farbstoff war von deutlichem Schwefelgehalt. Die Eisenreaction fiel nicht deutlich aus. *Glycogen war nicht vorhanden.*

TUMOR No 16.

Melanotischer Tumor der Haut (pathol. Institut zu Rostock). — Der 7,80 gr. schwere Tumor lieferte *0,0756, entsprechend 0,97 % dunkelbraunem Farbstoff*, der deutlich S besass, aber keine Spur von Eisen *Die Glycogenbestimmung fiel negativ aus.*

TUMOR No 17.

Melanosarcoma hepatis (pathol. Institut zu Rostock). — Aus 7,65 gr. dieses Tumors wurde 0,016 gr. Farbstoff, entsprechend 0 21 %, gewonnen, der des Eisens entbehrte, aber schwefelhaltig war. Es muss zum Verständniss dieser Bestimmung hier betont werden, dass *ein Theil des Farbstoffes nicht mit zur Bestimmung gelangen konnte, da er sich als unlöslich in Alkalien erwies.* Dieser Farbstoffantheil war nicht nur unlöslich in Na_2CO_3, sondern auch Zusatz von concentrirter Salpetersäure übte auf ihn keine Wirkung; in concentrirter Schwefelsäure löste sich ein Theil mit schöner rother Farbe; diese Lösung zeigte keinen Absorptionsstreifen im Spectrum. Der ganze Tumor bestand eigentlich aus drei Theilen, die eine ganz differente Färbung zeigten: ein Theil war nierenförmig und dunkelbraun, der andere Theil (von 5 pfennigstück Grösse) war rothbraun und der dritte (2 Markstück gross), grau. Zur Darstellung des Farbstoffes waren aber alle Theile zusammen in Arbeit genommen worden.

Merkwürdiger Weise bildete sich auch in diesem Falle in dem Filtrate nach Entfernung der Eiweisskörper und Zusatz von Alcohol ein weisslicher Niederschlag, *wohl Glycogen.* Leider verunglückte die Ueberführung in Zucker, so dass ich nicht mit der wünschenswerten Sicherkeit die Anwesenheit von Glycogen behaupten kann.

Fasse ich die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen zusammen, so ergiebt sich Folgendes:

1) In verschiedenen nicht melanotischen malignen Tumoren, nämlich in einem Lymphosarcom, einem Fibrosarcom, einem Mammacarcinom, einem Pyloruscarcinom, einem Myoma uteri und in einem Dermoid lies sich leicht Glycogen nicht nur (nach 2 Methoden) nachweisen, sondern auch quantitativ bestimmen.

2) Für melanotische maligne Tumoren wurde neun Mal die Angabe von LUBARSCH bestätigt gefunden, dass die Anwesenheit von Melanin das Glycogen ausschliesst. Ausnahmlos gielt diese Regel jedoch nicht.

3) Die Menge des Melanins in den Tumoren kann sehr beträchtlich werden. Meine Zahlen gehen bis 7,3 % in die Höhe. Würde ich auf Trockensubstanz berechnet haben, so würde der Prozentgehalt ein noch

höherer sein. Primäre und sekundäre Knoten von demselben Individuum und gleichzeitig exstirpirt können sich im Melaningehalt so unterscheiden, dass der sekundäre nicht nur, was leicht verständlich ist, weniger Melanin enthält, sondern er kann procentisch berechnet auch den primären Knoten an Melaningehalt ums Doppelte übertreffen.

4) Das Melanin der Tumoren enthielt in 4 von 8 untersuchten Fällen sowohl Eisen als Schwefel, in drei weiteren Fällen nur Schwefel, und nur in einem Falle Eisen, aber keinen Schwefel.

5) Man pflegt meist zu sagen, dass das Glycogen der in Alcohol in den pathologisch-anatomischen Sammlungen aufgehobenen Präparate rasch verschwinde.

Ich konnte für einen recht grossen Tumor der Prager Sammlung nachweisen, dass das Glycogen auch nach vielen Jahren noch nicht geschwunden war.

Die oben beschriebenen Methoden der Glycogendarstellung mit Ausnahme der von KISTIAKOWSKI angegebenen beruhen auf Auskochen der Gewebe mit schwachen Alkalilösungen, nachfolgender Fällung der Eiweisstoffe mittelst der BRÜCKEschen Lösung und endlich Ausfällung mit abs. Alcohol.

Vollständigkeitshalber möchte ich hier nachträglich noch andere Methoden erwähnen, die ich aber bei meinen Untersuchungen nicht angewendet habe. Zu diesen gehört nämlich die FRÄNKEL'sche, NERKING'-sche (11) und die kürzlich von GAUTIER (15) angegebene Methode.

FRÄNKEL empfiehlt Verreibung des Gewebes mit 2 1/2 fachem Volumen einer 2—4 °/₀ Lösung von *Trichloressigsäure,* dann Filtriren, Waschen mit verdünnter Trichloressigsäure und Ausfällen des Filtrates mit Alcohol. Die Trichloressigsäure besitzt die Eigenschaft, Eiweisskörper zu coaguliren und völlig auszufällen. Diese Methode wäre den anderen vorzuziehen, da sie doch viel rascher zum Ziele führt; hier fällt auch die Wirkung des Auskochens mit KOH fort, welches Verfahren die Menge des Glycogens vermindert. Doch hat in letzter Zeit WEIDENBAUM bewiesen, dass diese Methode weder quantitativ noch qualitativ genügende Ausbeute liefert.

Die NERKING'sche (14) Methode soll auch weniger Zeit in Anspruch nehmen, als die anderen. Sie besteht darin, dass man zunächst 4 °/₀ Kalilauge verwendet und dann einen Theil der Lösung mit *concentr. Kalilauge, Jodkalium und 96 °/₀ Alcohol* versetzt und zwar in folgenden Verhältnissen: auf 50 c.c. der Lösung 1 c.c. KOH, 10,0 gr. KI und 50 c.c. Alcohol. Das abfiltrirte Glycogen wird dann 2 mal mit einer Lösung, die aus 3 gr. KOH, 10,0 gr. KI und 50 c.c. Alcohol besteht, und dann mehrmals mit kochsalz-

haltigem Weingeist von 96 % gewaschen. Das Glycogen wird dann auf dem Filter langsam in 2 % Salzsäure vollständig gelöst, im Wasserbade 3 Stunden erhitzt und in einem beliebigen Theile der Zucker titrirt. — Es ist mir wohl bekannt, dass PFLÜGER jetzt zum Zerkochen viel stärkere Kalilauge verwendet. Ich habe jedoch zu allen meinen Versuchen noch die alte Vorschrift verwendet, da mir die neue damals noch nicht bekannt war.

In der von ARMAND GAUTIER (15) empfohlenen Methode wird statt schwacher Kalilösung *Wasser* gebraucht, womit das Gewebe tüchtig durchgekocht wird; dann wird ausgepresst und filtrirt. Das Filtrat wird auf das halbe Volumen eingedampft und ein Theil davon abgekühlt, dann mit *neutr. Quecksilberacetat* gemischt, mit *Kaliumacetat* verrieben und endlich zu dem gebliebenen Reste zugegeben. Das Quecksilberacetat wird so lange zugegeben bis sich kein Niederschlag mehr bildet. Dann wird die ganze Masse auf 12 Stunden unter häufigem Umschütteln bei 18—20° ausgesetzt, der Niederschlag wird filtrirt oder zentrifugirt und mit ein wenig einer 1 % Quecksilberacetatlösung ausgewaschen. Das Filtrat enthält ausser Glycogen noch geringe Mengen von Quecksilberverbindungen. Es wird mit Essigsäure kräftig angesäuert und unter Umrühren mit dem gleichen Volumen 85 % Alcohol gemischt. Der entstandene Niederschlag wird mit 33 % Alcohol gewaschen, in Wasser gelöst, angesäuert mit 5 % Essigsäure, dann mit 2 ‰ NaCl versetzt, zum Sieden erhitzt, neutralisirt, abgekühlt und endlich mit Alcohol versetzt.

Das mittelst der verschiedenen Methoden gewonnene getrocknete Glycogen bildet ein schneeweisses amorphes Pulver ohne Geruch und Geschmack, das sehr leicht in warmem Wasser löslich ist, unlöslich aber in Alcohol und Aether. Das mittelst der KISTIAKOWSKI'schen Methode gewonnene Glycogen scheint sich etwas schwerer in Wasser zu lösen. Nach GAUTIER ist das Glycogen nur scheinbar in Wasser löslich, zum Theil wird es durch das Papierfilter zurückgehalten. Aus diesen « Pseudolösungen » wird das Glycogen völlig durch Alcohol gefällt, wenn die Flüssigkeit 36 % Alcohol und etwas Salze enthält. Letztere sind für die Fällung nicht zu entbehren.

Ueber Chlorcalcium getrocknet entspricht das Glycogen, nach LIPPMANN (16) der Formel 2 $(C_6H_{10}O_5) + H_2O$, bei 100° getrocknet der Formel $C_6H_{10}O_5$.

Das Glycogen bildet opalesirende Lösungen, welche durch das künstliche Pergament nicht diffundiren, warum sie auch Saccharo-Kolloide genannt werden. Die Lösungen sind optisch activ und zwar

stark rechtsdrehend D/α + 196,63° (nach HUPPERT), + 211 (nach KÜLZ). Die Lösungen färben sich mit Jod roth bis mahagonibraun; als Reagenz ist die Lösung von Jod in Jodkalium zu benutzen. Die Jodfärbung verschwindet beim Erhitzen, kehrt aber zurück nach Abkühlen; Zusatz von Alkalien zerstört gänzlich die schwache chemische Verwandschaft zwischen Jod und Glycogen. Seine Unlöslichkeit in Alcohol und Aether wurde schon früher erwähnt.

Das Glycogen giebt nicht die TROMMER'sche Reaction und unterliegt nicht der Gährung. Beim Kochen mit Wasser oder mit verdünnten Mineralsäuren wird das Glycogen zuerst in Maltose, dann in Glucose umgewandelt, wobei es allmählich seine Opalescenz verliert, und gewinnt sehr bald die Fähigkeit, die FEHLING'sche Lösung zu reduciren. Dieselbe Umwandlung wird auch durch Einwirkung gewisser Enzyme hervorgerufen.

Es möge noch hier erwähnt werden die von AXENFELD angegebene Glycogenreaction : die alkalischen Lösungen des Glycogens geben nach Zusatz von einigen Tropfen Kupfersulfat und concentr. Ameisensäure mit einigen Tropfen 0,001 % Goldchloridlösung versetzt eine dichroitische, röthlich und blau schimmernde Lösung.

Histologisch gehört das Glycogen zu den hyalinen Substanzen und charakterisirt sich durch Glanz und Structurlosigkeit. Im Gegensatz zu dem Fett und dem Stärkemehl der Pflanzen sitzt das Glycogen in den Geweben nicht als abgesonderter, unter dem Mikroskop erkennbarer Körper, sondern es scheint gleichmässig in dem Protoplasma der Zellen in aufgelöstem Zustande vertheilt zu sein (EHRLICH, LUBARSCH, KISTIAKOWSKI), wofür auch die diffuse Braunfärbung der Gewebe durch J spricht. Körnchen oder Kugeln werden nicht sichtbar, nur in den granulirten Leukocyten (eosinophilen Zellen) sieht man kleine Granula, die die Jodreaction geben (LUBARSCH). Das Muskelglycogen ist nach EHRLICH interfibrillär eingelagert. Es findet sich zwischen den Muskelfibrillen in Form feiner längs vorlaufender Streifen, welche in die Bindegewebszellen eingelagert sind. Bei der Thätigkeit des Muskels wird das in ihm aufgespeicherte Glycogen durch Protoplasmathätigkeit fermentativ in Traubenzucker umgesetzt (NEUMEISTER) (17).

Um eine microchemische Untersuchung der Gewebe auf Glycogen auszuführen muss Zuckerbildung gänzlich vermieden und das Gewebe möglichst frisch in absolutem Alcohol fixirt werden. (Die MÜLLER'sche Flüssigkeit ist natürlich wegen ihres Wassergehaltes nicht zu verwenden). Da die Jodlösung ihres Wassergehaltes wegen für die Dauerpräparate

nachtheilig sein kann, so empfiehlt EHRLICH eine dicke Gummilösung, der 1 % LUGOL'sche Lösung beigefügt ist. Nach LANGHANS eignet sich zur Aufhellung und Conservirung des Präparates das Origanumöl.

Was die Schnelligkeit der postmortalen Zersetzung und Lösung des Glycogens anlangt, so hängt es von verschiedenen äusserlichen wie auch innerlichen Bedingungen ab, worin das chemische Verhältniss des Glycogenträgers zum Glycogen eine grosse Rolle spielt.

LUBARSCH (1) ist auf Grund seiner Untersuchungen zum Schlusse gekommen, dass in den Neubildungen, die aus Cylinderepithelien ihren Anfang nehmen, eine verhältnissmässig rasche Auflösung des Glycogens eintritt, dagegen ist es sehr resistent in den angiosarcomatösen Tumoren der Niere. Selbst in der Leiche wird es in den Myosarcomen der Niere sowie in den Sarcommetastasen nicht angegriffen. In den meisten Plattenepithelkrebsen und vielen Sarcomen ist es selbst mehrere Tage nach dem Tode noch enthalten. Die letzte Thatsache konnte auch ich in ausgedehnter Weise bestätigen, da ich noch in manchen Tumoren, die erst 3—4 Tage, ja sogar Monate nach der Operation zur Untersuchung gelangten, das Vorhandensein des Glycogens chemisch und manchmal auch microchemisch nachweisen konnte.

KÜLZ behauptet, dass noch nach 24 Stunden oder später nach dem Tode die Leber Glycogenreactionen giebt. Mit Kohlensäure in Berührung hält sich das Glycogen recht lange, d. h. es bleibt theilweise unzersetzt. Diese Thatsache wird von TOLLENS (18) als wichtiger Punkt für die Lehre des Diabetes hervorgehoben. TOLLENS erklärt, dass die beim Diabetes auftretende gesteigerte Zuckerausscheidung durch relative Verminderung der CO_2 in den Geweben bedingt sei.

Das Vorhandensein der Kohlensäure regulirt nach ihm die Wirkung der diastatischen Fermente. Die Frage nach der *Entstehung und Bildung des Glycogens* und seiner *genetischen Beziehung zum Eiweiss* ist bis jetzt noch eine offene. Es wird angenommen, dass aus den Kohlenhydraten der Nahrungsstoffe in dem Darme Traubenzucker sich bildet, der in den allgemeinen Blutkreis hineingeführt wird. Bei seinem Durchfliessen durch die Vena portae wird ein Theil durch die Leberzellen aufgespeichert und auf dem Wege der Polymerisation in Glycogen umgewandelt. Wenn der Zuckergehalt im Blute geringer wird als 0,15 %, wird ein Theil des immobilisirten Glycogens wieder in Dextrose umgesetzt, die in den Blutkreislauf eintritt. Bei vergrössertem Zuckergehalte im Blute wird der Ueberschuss durch die Niere entfernt. Den Anstoss nach einer oder der anderer Richtung zu wirken erhält nach CL. BERNARD das Zellenprotoplasma dadurch, dass jede

Entfernung von der Norm als Reiz auf die Leberzellen zu betrachten ist, welche ja auch gewissermassen als Regulatoren für den Zuckergehalt des Blutes dienen. Was das Tumorenglycogen anbelangt, so haben wir es hier wohl mit der sogen. *Glycogendegeneration* zu thun. Das Glycogen bildet sich hier hauptsächlich aus dem Eiweisse und ist als Umwandlungsprodukt der Eiweisstoffe zu betrachten (CL. BERNARD, v. MERING, KÜLZ u. a.). Schon früher wurde erwähnt, dass das Glycogen durch unvollständige Oxydation des Fettes entstehen kann, was von DEGREZ und BOUCHARD (5) nachgewiesen wurde.

II.

Das zweite Product, mit welchem ich bei meinen Untersuchungen mich beschäftigt habe, gehört zu der grossen Anzahl organischer Farbstoffe, die in physiologischer wie auch pathologischer Beziehung grosses Interesse verdienen, deren Structur und Eigenschaften noch bis heute nicht gänzlich bekannt sind.

Ich spreche hier von den braunschwarzen resp. schwarzen organischen Stoffen, die sowohl in physiologischen wie auch pathologischen Zuständen vorkommen können und als *Melanine* bezeichnet werden.

Einer der Ersten, der die schwarzen Farbstoffe analysirt hat, war SCHERER (Chorioidea), dann C. SCHMIDT, DRESSER, PRIBRAM. Der Farbstoff der pigmenthaltigen Tumoren wurde zuerst von HEINTZ (19) untersucht, bald danach wurde er Gegenstand von mehreren Untersuchungen. Es erschienen die Analysen von BERDEZ u. NENCKI (20), SIEBER (21), MÖRNER (22), BRANDL u. PFEIFFER (23) SCHMIEDEBERG (24) u. a.

KOBERT (25), dem wir eine ausführliche Monographie über Melanine verdanken, theilt die Pigmente in 4 Gruppen und zwar underscheidet er :

1) *Physiologische Melanine,* die sich in sämmtlichen Classen der Wirbelthiere und in manchen Classen der Wirbellosen vorfinden. Dazu gehören : *a)* fixe Melanine (Negerhaut, Augenmelanin, Haarmelanin); *b)* wandernde Melanine (Frosch- und Schimmelmelanin); *c)* melaninhaltiges Secret (Sepiamelanin).

2) *Pathologische Melanine,* die gewöhnlich bei krankhaften Zuständen bei Menschen und vielen Thieren vorkommen können. Hierher gehört das Melanin der pigmenthaltigen Geschwülste, das Malariamelanin, Ochronosomelanin, das Broncemelanin und das Marasmusmelanin.

3) *Künstliche Melanine « Melanoidine »* genannt. Das sind melaninähnliche Farbstoffe, die als Product der Einwirkung der Mineralsäuren auf Eiweissubstanzen zu deuten sind, und endlich

4) *Pseudomelanine*, zu den KOBERT die Formalinpigmente, die Pigmente der Anthracosis, Siderosis, wie auch die der Argyrie, etc., zählt.

Am besten und ausführlichsten sind die Tumorenmelanine erforscht worden. Fast alle Autoren, die diese Pigmente analysirt haben, stimmen mit NENCKI damit überein, dass zwischen Melaninen auffallende Verschiedenheiten in Bezug auf die Lösungverhältnisse und andere chemischen Eigenschaften vorkommen können. Die Art der Gewinnung der Melanine ist von grosser Bedeutung für die Zusammensetzung der isolirten Pigmente [SCHMIEDEBERG (24), CHITTENDEN und ALBRO (26)]. Diese grossen chemischen Differenzen veranlassten BERDEZ und NENCKI zu unterscheiden « Phymatorhusin » (Phyma = Geschwülst, rhusios = rothbraun), welchem sie die Formel $C_{42}H_{36}N_7S_3O_{13}$ geben, von « Hippomelanin », das der Formel $C_{42}H_{36}N_7SO_{17}$ entspricht.

SCHMIEDEBERG (27) giebt dem von ihm analysirten « Sarcomelanin » die Formel $C_{68}H_{64}N_{10}SO_{26} + {}^1/_2\ H_2O$. Für das Hippomelanin bezeichnet er $C_{52}H_{39}N_9SO_{18} + {}^1/_2\ H_2O$. Nach BRANDL und PFEIFFER (23) entspricht das Sarcomelanin der Formel : $C_{76}H_{67}N_{13}S_2O_{28} + {}^1/_2\ H_2O$.

BRANDL und PFEIFFER konnten in dem Pigmente eine ziemlich grosse Menge Fe nachweisen. Das Vorhandensein des Eisens in den Melaninen wurde dann von MÖRNER (22), MIURA (27), WALLACH (28), C. ABEL und DAVIS (29), SCHMIEDEBERG (24) und anderen bestätigt. BERDEZ und NENCKI (20) dagegen, wie auch SIEBER (21) konnten in den Tumoren keine Spuren von Fe nachweisen, was MÖRNER (22) und MAYS (30) auf die eingreifende Behandlung mit 10 % HCl zurückführen wollen, da die letzte das Eisen aus dem Pigmente ausziehen kann. Es unterliegt ja auch nach meinen Untersuchungen keinem Zweifel, dass eisenhaltige Melanine vorhanden sind. Schwefel war in allen Tumoren der genannten Autoren in grosser Menge, z. T. aber auch nur in recht kleiner vorhanden. Auch ich konnte ihn fast ausnahmlos nachweisen.

Nach LUBARSCH hat man zwei Möglichkeiten, um das Vorkommen des Eisens in dem Pigmente zu erklären : es können 1) Blutungen in den melanotischen Sarcomen stattfinden, oder es können 2) Blutungen in gewöhnlichen Tumoren so das Gewebe imbibiren, dass sie eine melanotische Geschwulst vortäuschen können. Durch die microscopische Untersuchung kann aber immer ein solcher Fehler vermieden werden. Auch die chemische Untersuchung wird natürlich dieses Pseudomelanineisen von dem wirklich chemisch gebundenen echten Melanineisen leicht unterscheiden. Trotz allen oben erwähnten Differenzen kann man in den Melaninen gewisse allgemeine Eigenschaften bemerken. Die Farbstoffe

sind gewöhnlich sehr resistent gegen verschiedene chemische Agentien, sie bleiben unlöslich in Wasser, Alcohol, Aether und Säuren. Sie lösen sich aber sehr leicht in verdünnten Alkalien, besonders wenn sie vorher längere Zeit der Einwirkung der verdünnten Salpetersäure ausgesetzt wurden. Aus den alkalischen Lösungen wird der Farbstoff sehr leicht durch Säuren abgeschieden. Beim Erhitzen auf Platinblech verbrennen manche Melanine unter Hinterlassung von Eisenoxyd in der Asche. HIRSCHFELD (31) hat ein leicht verständliches Verhalten des Farbstoffes zum Alcohol bemerkt : wenn man eine filtrirte wässerige alkalische Lösung des Melanins mit einem mehrfachen Volumen Alcohol versetzt, so fällt der Farbstoff in zähen braunrothen Flocken aus. Ich konnte mehrmals diese Eigenschaft der Melanine constatiren.

Microscopisch präsentirt sich das melanotische Pigment in Form von amorphen braunschwarzen unregelmässigen Körnern, welche theils in den Geschwulstzellen selbst, theils aber in der bindegewebigen Substanz oder dem Tumorsafte frei liegen. Die Zellen sind gewöhnlich so dicht mit dem Farbstoffe beladen, dass der histologische Bau des Gewebes gar nicht zu erkennen ist. Wie bekannt, wurde schon längst von CORSWELL (32) für die pigmenthaltigen Tumoren die Bezeichnung « Melanome » gegeben, die auch RIBBERT (33) annimmt.

Noch jetzt wird von manchen Autoren den melanotischen Geschwülsten eine besondere Stelle in der Gruppe der Tumoren gegeben, wegen ihrer Bösartigkeit und grosser Neigung zur Generalisation.

So glaubt LUECKE (34), dass das Melanom eine Geschwulst sui generis sei, für welche die Pigmentzellen das specifische Element bilden.

Gewöhnlich entstehen die melanotischen Geschwulste secundär von physiologisch pigmentirten Stellen (Chorioidea, Haut, Naevus) und sind als sehr maligne pigmenthaltige Sarcome oder Carcinome anzusehen.

Primäre melanotische Tumoren sind sehr selten. Doch beschreibt A. TAMM (35) 2 Fälle, wo sich nach einem Trauma ein Melanosarcom der Haut entwickelt hat, und zwar dort, wo von vornherein keine Pigmentierung vorhanden war.

TREVES (36) hat ein Fall von primärem melanotischen Darmsarcom beschrieben.

Auch OPPENHEIMER erwähnt einen Fall, wo ein primärer Tumor und eine grosse Anzahl von seinen Metastasen völlig unpigmentirt waren, während eine Gehirnmetastase aus einer sepiaähnlichen Masse bestand.

Was die *Histogenese der melanotischen Zellen* anbelangt, so herscht in diesem Gebiete eine grosse Uneinigkeit. UNNA (37) behauptet, dass die

Naevuszellen, aus denen gewöhnlich den pigmentirten Tumoren entstehen, epithelialen Ursprungs seien.

Dieselbe Meinung wurde neuerdings von DELBANCO (38) und KROMAYER (39) ausgesprochen. Dagegen sind RIBBERT (33) und sein Schüler BAUER (40) auf Grund ihrer microscopischen Untersuchungen zu dem Schlusse gekommen, dass die Naevuszellen Abkömmlinge der Endothelzellen der Lympspalten seien und dass somit die von ihnen entstandenen Tumoren zur Gruppe der Endotheliome gehören. LUBARSCH (41) glaubt, dass KROMAYER's und DELBANCO's Angaben nicht beweisend sind. Er sagt : « Es ist berechtigt, vorläufig noch Skepsis zu bewahren gegenüber Bildern, die zum mindesten mehrdeutig sind; die Möglichkeit, dass, ebenso wie es Melanosarcome und Melanocarcinome giebt, auch epitheliale Naevi vorkommen, scheint mir nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. »

Auch die Frage nach der *Herkunft des Pigmentes und seiner Beziehung zum Blutfarbstoff* ist bis jetzt noch nicht endgültig gelöst. Indem die Einen das Pigment als Abkömmling des Blutfarbstoffes betrachten wollen, läugnen Andere jede genetische Beziehung des Melanins zum Blutfarbstoffe. So ist MÖRNER (22) geneigt das Pigment wegen seines ziemlich grossen Eisengehaltes als Hämoglobinderivat aufzufassen. Derselben Meinung sind auch BRANDL und PFEIFFER (23), LEHMANN (42), NEUMEISTER (17), VIRCHOW (43), KÖLLICKER, PUTIATA-KERSBAUMER (44), LATSCHENBERGER (45) u. and.

Als ein Beweis der Abstammung des Pigmentes aus dem Blute verweisen BRANDL und PFEIFFER (23) auf die Abnahme des Hämoglobingehaltes beim Leben des Patienten. Das Hämaglobin ist auf 1/4 des normalen gesunken und die Zahl der rothen Blutkörperchen betrug nur 2,125000 auf 1 cc.

HOPPE-SEYLER (46) konnte dagegen keine krankhaften Veränderungen des Blutes bei melanotischen Sarcomen gegenüber gesundem Blute nachweisen.

BERDEZ und NENCKI (20), die, wie bekannt, in den untersuchten Tumoren kein Eisen fanden, behaupten, dass nicht die geringste chemische Beziehung zwischen dem Farbstoff der melanotischen Geschwülste und dem Blutfarbstoff bestehe, dass ferner der Farbstoff höchst wahrscheinlich autochton in den Zellen aus dem Eiweissmolekül gebildet wird.

MÖRNER (22) und MAYS (30) erklären das regelmässige Fehlen des Eisens in den Fällen von BERDEZ und NENCKI damit, dass diese Präparate durch das Kochen mit 10 % HCl ihren ursprünglichen Eisengehalt eingebüsst haben.

Auch andere Autoren wie SIEBER (21), KUNKEL (47), LANDOLT (48), C. ABEL und W. S. DAVIS (49) u. s. w., läugnen jeden Zusammenhang zwischen Melanin und Blutfarbstoff.

« Sogar der Nachweis von Eisen in dem Pigmente spricht noch nicht für seinen hämatogenen Ursprung », sagt BIRCH-HIRSCHFELD : « da bekanntlich einerseits auch eisenfreie Pigmente aus Blutfarbstoff entstehen können und andererseits melanotische Tumoren auch durch metamorphosirte Blutergüsse oder durch sonstige von der intracellulären Pigmentbildung unabhängige Eisenablagerung im Gewebe eine positive Eisenreaction geben können. »

Wenn wir die Verschiedenheit der Melanine annehmen und die erheblichen Unterschiede zwischen diesen Pigmenten und einfachen Derivaten des Blutfarbstoffes, so müssen wir mit KOBERT übereinstimmen, wenn er sagt, dass, obgleich die Melanine sich aus dem Blute bilden können, doch das Blut nicht ihre einzige Quelle sein kann. Das Melanin kann sich nämlich auch autochton durch eine specifisch metabolische Thätigkeit der Epithelzellen bilden.

Nach LUBARSCH sind die Pigmente als Reste von Eiweissmolecülen, welche einer weiteren Spaltung nicht zugängig sind, zu betrachten. Sehr wichtig ist auch die von SCHERL (50) hervorgehobene Thatsache, dass beim Frosch das Melanin schon in den Eiern und in den noch hämoglobinfreien Embryonen auftritt. Die spätere Lagerung des Pigmentes um die Gefässe bedeutet nicht etwa, dass es sich aus dem Blute bilde, sondern nur, dass das Blut durch Sauerstoffzufuhr die Melaninbildung begünstigt.

Auch der Schwefelgehalt der meisten Melanine spricht dafür, dass das Pigment nicht aus dem gewöhnlichen Spaltungsproducte des Blutfarbstoffes, dem Hämatin, entstanden ist. Ferner die Formel des Hämatins : $C_{34}H_{34}N_4FeO_5$ (HOPPE-SEYLER) (51) oder $C_{32}H_{32}N_4FeO_4$ (NENCKI) (51) entspricht nicht der oben angegebenen Melaninformel.

Die von EHRMANN (52) angegebene « Melanoblastentheorie » für die Erklärung der Farbstoffbildung im Körper ist wohl zulässig für die normalen Verhältnisse, nicht aber für die Erklärung der Pigmentbildung in den Geschwülsten. Andererseits haben neulich JARISCH (53) und KLEMENSIEWICZ (54) neue Beweise geliefert für die Möglichkeit der autochthonen Bildung des Pigmentes sogar bei normalen Verhältnissen in der Haut auf dem Wege der Metabolie, ganz unabhängig von dem Blutfarbstoff. Dasselbe konnten SCHWALBE, KROMAYER, POST und andere bestätigen.

Weitere Beweise für die Möglichkeit der autochthonen Bildung des Pigmentes aus den Eiweissmolecülen haben MULDER (55), SCHMIEDEBERG (24), NENCKI (56), ROSENFELD (57), KOBERT (25) und andere gegeben.

SCHMIEDEBERG (24) gelang es, aus dem Serumalbumin durch 12 stündiges Kochen mit 25 % Salzsäure eine schwarze leicht zerreibliche Masse zu gewinnen, der er die Bezeichnung « Melanoidsäure » giebt. Sein Schüler M. ROSENFELD (57) hat aus dem Badeschwamm ein ähnliches Pigment dargestellt.

R. H. CHITTENDEN und ALICE H. ALBRO (26) haben durch Hydrolyse eines Antialbumids (Kochen mit 10 % H_2SO_4) einen melaninähnlichen eisenfreien Farbstoff gewonnen. Auch aus Hemipepton erhielten diese Verfasser ein melaninähnliches Pigment. Die aus den beiden Substanzen gewonnenen Farbstoffe waren in ihrer chemischen Zusammensetzung gänzlich verschieden, differirten aber sehr wenig von den gewöhnlichen Melaninen.

WALTER JONES (78) hat aus der Melaninsäure, die er aus dem Pferdehaar gewonnen hat, durch Oxydation mit Chlor eine Oxymelaninsäure und eine basische Substanz, die ein Benzoylderivat lieferte, bekommen. Die Bildung dieser Base aus Melanin beweist die nahe Beziehung und Verwandschaft zwischen diesen Pigmenten und dem Eiweiss.

Auch ich konnte mich überzeugen, dass die Eiweisstoffe wie auch die Kohlenhydrate durch langstündiges Kochen melaninähnliche Pigmente liefern können. Es wurde eine schneeweisse Eiweissmenge (die ich aus dem Tumor N° 7 der Glandula thyreoidea gewonnen habe) mit 10 % H_2SO_4 tagelang (4) tüchtig gekocht. Schon am 2 Tage bildete sich ein voluminöses dunkelgraues Pigment, das am 3, besonders am 4 Tage braunschwarz wurde. Die gewonnenen Farbstoffe lösten sich nicht in Wasser, Alcohol, Aether, wohl aber sehr leicht in Alkalien und konnten aus den alkalischen Lösungen (die keine Absorptionsstreifen zeigten) durch Säuren völlig gefällt werden. Nach Zusatz von Alcohol zu der alkalischen Lösung setzte sich bald eine flockige voluminöse braunschwarze Masse ab; die Flüssigkeit oberhalb des Niederschlages war dunkelgelb gefärbt. Amylalcohol entzog nicht die Farbe. Wegen Mangel an Zeit wurden weitere Untersuchungen in dieser Richtung nicht vorgenommen. Alle oben erwähnten Autoren haben die Pigmente durch langdauerndes Kochen gewonnen. Prof. KOBERT (25) konnte sich aber überzeugen, dass auch « ohne Kochen, d. h. schon bei Brütcofentemperatur aus Eiweiss und starken Mineralwässern die « Melanoidine » sich bilden können. In

der That gelang es z. B. bei Benützung von gewaschenen, ganz weissen Leberzellen und conc. Salzsäure, nur war die Zeitdauer der Bildung dabei eine viel längere. »

Nach NENCKI (56) ist die Melanoidsäure SCHMIEDEBERG's ein Umwandlungsproduct des von STADELMANN (58) benannten « Proteinochromogens », d. h. eines Spaltungsproductes der Eiweissverdauung durch Pankreas. Diese Producte scheinen eine sehr nahe Beziehung zu den thierischen Pigmenten und speciell zum Melanin zu haben.

NENCKI behauptet, dass im Eiweisse eine chromogene Gruppe vorhanden ist, die bei der Pankreasverdauung losgelöst wird (1) und die zum Aufbau des Blutfarbstoffes und der anderen thierischen Pigmente verwendet wird, dass also das Proteinochromogen die Muttersubstanz der thierischen Farbstoffe sei. Erst in letzter Zeit is es gelungen das Proteinochromogen chemisch weiter zu untersuchen.

LUBARSCH schreibt der Nebenniere eine grosse Rolle bei der Pigmentbildung in dem Organismus zu, und nimmt an, dass diesem Organ eine Function zukommt, aus dem mit Blut und Saftstrom zugeführten Material eine eigenthümliche in der *Glycogenbildung* ihren Höhepunkt erreichende Modification des Eiweisses herzustellen, welches an anderen Stellen (Haut, Schleimhäute) zur *Pigmentbereitung* benutzt werden kann. Diese Theorie wirft auch Licht auf die Beziehung zwischen Melanin und Glycogen und kann zur Erklärung des Nichtvorhandenseins des Glycogens in melanotischen Geschwülsten dienen. Trotzdem kann, wie ich oben dargethan habe, der von LUBARSCH ausgesprochene Satz, dass in den melanotischen Tumoren das Glycogen *niemals* vorkommt, nicht als ausnahmslos giltig angenommen werden. Er hat ihn ja auch nicht durch eigentliche chemische Analysen controlirt, sondern er begnügte sich nur mit microchemischen Untersuchungen auf Glycogen, bei denen ja sehr leicht dieses Kohlenhydrat vermisst wird, falls es nur in geringen Mengen vorhanden ist, und falls die Anwesenheit von sehr viel Melanin die microscopische Untersuchung der Schnitte erschwert.

Ich konnte in einem melanotischen Tumor mit Bestimmtheit, in anderen mit grosser Wahrscheinlichkeit das Glycogen chemisch nachweisen und zwar in verhältnismässig grosser Menge. Die letzte Thatsache scheint mir von grosser Wichtigkeit für die kritische Beurteilung der

(1) KURAJEFF (20) glaubt, dass die chromogene Gruppe des Albuminmoleküls sich bereits im Stadium der Albumosenbildung und zwar vor Bildung der secundären Albumose B abspaltet.

Angabe vom Nichtvorhandensein des Glycogens in melanotischen Tumoren zu sein.

Mann kann vielleicht annehmen, dass auch die Zellen melanotischer bösartiger Tumoren (Sarcome und Carcinome) gleich den unpigmentirten in einem frühen Stadium des Zellebens regelmässig Glycogen besitzen, wie überhaupt alle Zellen die rasch proliferiren, dass aber dieses Kohlenhydrat durch irgend welche specifische Zellthätigkeit und Stoffwechselveränderungen, die ja den bösartigen Geschwülsten eigenthümlich sind, stets bald zum Verschwinden gebracht wird. Ob das Kohlenhydrat bei der Melaninbildung aufgebraucht wird, oder ob das melanotische Pigment nur diastatisch auf das ursprünglich vorhandene Glycogen wirkt und es also lediglich in Zucker überführt, ist bis jetzt noch eine offene Frage, deren Lösung unser Institut in Angriff genommen hat.

Von H. Bornträger (59) wird hervorgehoben, dass die den Melaninsubstanzen sehr nahe stehende Humussäure im stande ist, in der Wärme Cellulose in Zucker umzuwandeln. Mit Recht sagt Kobert, dass die Umwandlung von Glycogen in Zucker unter Einwirkung von Melanin ein ganz analoger Vorgang sein würde, nur dass er ausserordentlich viel leichter vor sich gehen könnte, als die Umwandlung von Cellulose in Zucker. Davon abgesehen wäre es wünschenswert, bei weiteren Untersuchungen der melanotischen Tumoren immer auch auf das pathologisch-anatomische Verhalten der Nebenniere Aufmerksamkeit zu legen. Vielleicht findet man, wenn nicht immer, so doch in einzelnen Fällen eine veränderte Zellenthätigkeit, die zur Erklärung der Pigmentbildung und Ablagerung wie auch der Beziehung des Pigmentes zur Glycogenbildung dienen wird.

Bei Personen mit melanotischen Geschwülsten findet sich bekanntlich im Harn häufig eine Pigmentmuttersubstanz, ein sogenanntes Melanogen. Beim Stehen an der Luft scheidet sich zeitweise aus solchem Harne ein eigenthümlicher wasserunlöslicher Körper aus, der sich unter Einfluss des Sauerstoffs der Luft gebildet hat, und der dem Harne eine braune bis schwarze Farbe ertheilt. Eiselt (60) war der erste, der diese Beobachtung gemacht hat. In den 4 von ihm beschriebenen Fällen war der Harn bei der Entlerung hellgelb, an der Luft wurde er dunkel, vor Luft und Licht geschützt erhielt er seine ursprüngliche hellgelbe Farbe. Bei Einwirkung von Chromsäure (Eiselt's Reagens) und Salpetersäure färbte sich der Harn sofort schwarz. Bald nach Veröffentlichung dieser Fälle ist der melanotische Harn ein Gegenstand der Aufmerksamkeit mehrerer Beobachter geworden wegen seiner Wichtigkeit für die Diagnose des Vorhandenseins der Melanome.

So haben GANGHOFNER und PRIBRAM (61) in einem Falle von melanotischer Geschwulst dieselben Eigenthümlichkeiten des Harnes beobachtet. Die Reaction ist von der Anwesenheit eines « Chromogens » abhängig, das durch Bleiacetat vollständig gefällt wird. Nach Zersetzung des Bleiniederschlages mit H_2S wurde ein farbloses Filtrat gewonnen, welches nach Eindampfen ein braunschwarzes Pigment gab, unlöslich in Wasser, Alcohol und Aether. Die Asche enthielt Spuren von Eisen.

Grössere Mengen von indigoliefernder Substanz konnten nicht nachgewiesen werden.

Aus dem Harne eines 43jährigen mit multiplen Sarcomen behafteten Patienten konnte ZELLER (62) mittelst des *Bromwassers* einen dunklen melaninähnlichen Niederschlag ausscheiden. Da der normale Harn niemals mit dem Bromwasser einen Niederschlag liefert, darf die gewonnene Substanz als normaler Harnbestandtheil nicht aufgefasst werden.

Nach ZELLER ist das Bromwasser ein viel empfindlicheres Reagens als die EISELT'sche Chromsäure.

Dann folgt der sehr genau untersuchte Fall von MÖRNER (22). In diesem Falle von multipler Geschwulstbildung an der Schulter, derentwegen der Patient mehrere Monate im Krankenhause war, wurden sehr oft Untersuchungen des Harnes vorgenommen. Die EISELT'sche Reaction gab keine deutliche Ausbeute.

Zur Reindarstellung der Pigmente ist es nach MÖRNER am zweckmässigsten, dieselben durch *Barytwasser* zu fällen. Er hat auf diese Weise 2 Arten des Farbstoffes isolirt :

1) der in Essigsäure lösliche Farbstoff und

2) der in Essigsäure unlösliche.

Die Präparate zeigen einen hohen Schwefelgehalt und nicht unbedeutende Mengen Eisen MÖRNER zeigt mittelst der spectrophotometrischeren Methode, dass die aus dem Harne erhaltenen Farbstoffpräparate mit denen der Geschwülste identisch sind.

Dann haben BRANDL und PFEIFFER (23) einen Fall veröffentlicht. Den Farbstoff schieden sie ab mittelst Bleiessig und Zersetzung des Niederschlages durch Schwefelwasserstoff. Eigenthümlich war in diesem Falle das Verhalten des Harnes gegen Schwefelsäure. Bei Zusatz von verdünnter Schwefelsäure färbte sich der Harn momentan burgunderoth. Amylalcohol zog den rothen Farbstoff aus. Die rosenothe amylalcoholische verdünnte Farbstofflösung zeigte 2 Absorptionsstreifen in der gelbgrünen und blaugrünen Region des Spectrums.

SIEGFRIED POLLACK (63) untersuchte den Harn von einem Patienten

mit Melanosarcom der Leber. Das vom ZELLER vorgeschlagene Bromwasser hat öfters versagt. Beim Kochen mit Schwefelsäure und Kaliumbichromat entstand ein reichlicher schwarzer Niederschlag.

Zur Reindarstellung des Farbstoffes benutzte POLLACK eine Mischung von gleichen Theilen neutralen und basischen Bleiacetats. Nach Zersetzen mittelst H_2S, Filtriren und Verdampfen am Wasserbade entstand eine braunschwarze Masse, die in Alcohol, Aether, Amylalcohol, Chloroform unlöslich, in Wasser, Essigsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure mit schwarzer Farbe löslich war. Der Farbstoff enthielt Fe, N und S.

SENATOR (64) hat in einem Falle, wo der dunkelrothbraune Harn die EISELT'sche Reaction gab, eine reichliche Menge Indicans gefunden, und er glaubt daher diesen Stoff als Ursache der obenerwähnten Reaction anzunehmen zu dürfen. Zum Nachweis des Melanogens und Indicans empfielt SENATOR Bromwasser und Fe_2Cl_6, welche beide auf Indican nicht einwirken sollen. Prof. KOBERT hat bemerkt, dass beim Schütteln sowohl indigohaltiger als melaninhaltiger Harne mit dem OBERMAYER'schen *Reagens* (Eisenchlorid + rauchende Salzsäure) diese auffallend dunkel werden. Setzt man jedoch jetzt Chloroform hinzu und schüttelt, so geht in dieses nur das gebildete Indigoblau, aber nicht das gebildete Melanin über. *Diese Reaction* kann also zur bequemen Unterscheidung bzw. Trennung des Indicans von Melanogen dienen. Gleichzeitig zeigt diese Reaction, dass beide Farbstoffe aus ihrem Chromogen durch Oxydation entstehen.

In einem Falle von ausgebreiteter Melanose konnte SENATOR im Harne eine reichliche Menge Melanogen nachweisen und in der entleerten Ascitesflüssigkeit gleichzeitig fertiges Melanin. Sowohl daraus als aus vielen andern Beobachtungen ergibt sich, dass *das Primäre das Melanin ist und dass erst sekundär durch Reduction daraus Melanogen entsteht.* Da letzteres wasserlöslich ist, kommt es leicht im Harn zur Ausscheidung, während das Melanin nur cellulär transportiert werden kann. Solchen cellären Melanintransport sehen wir beim Frosch zur Winterzeit und bei Schimmeln in einer gewissen Lebensperiode regelmässig. Dass er bei Menschen mit in Verkleinerung begriffenen Tumoren auch vorkommen kann, werden wir noch unten erfahren.

HOPPE-SEYLER (46) berichtete 1891 über die Blut und Harnanalyse eines an melanotischem Sarkom erkrankten Patienten. Der hellbraune Harn, der an der Luft dunkelbraun wurde, schwärzte sich bei Einwirkung warmer Salpetersäure. Verfasser fand im Harne 2 verschiedene Substanzen, welche als Ursache der Dunkelfärbung des Harnes zu betrachten sind : 1) Urobilin, welches bei Reduction durch Fäulniss und nachheriger

Oxydation an der Luft einen braunen Farbstoff liefert und 2) ein Körper, dessen Isolierung vergeblich der Verfasser versuchte, der aber einen sehr leicht löslichen braunen Farbstoff liefert, fällbar durch neutrales Bleiacetat. Die Substanz wird beim Schmelzen mit Aetzkali in Huminsäure und Protocatechusäure umgewandelt, wobei sich NH_3 und Indol entwickelt. HOPPE-SEYLER vermuthet, dass diese Substanz von einem leicht zersetzlichen Kohlenhydrat — also doch wohl vom Glycogen — oder von einer aromatischen Substanz wie Brenzcatechin herstamme. Der Verfasser erwähnt also die Beziehung zwischen unserm Farbstoffe und einem Kohlenhydrate schon vor LUBARSCH.

v. JAKSCH (65) untersuchte 2 Fälle mit Melanurie. Er hat uns neue Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens des Harnes bei Melanurie geliefert. Als das beste und empfindlichste Reagens zum Nachweise einer bestehenden Melanurie empfiehlt v. JAKSCH *wässrige Eisenchloridlösung,* welche sogar in grosser Verdünnung die melanogenenthaltenden Harne schwarz färbt. Ein Ueberschuss von Eisenchlorid löse die schwarze Niederschläge. *Thatsächlich löst es aber nur den Phosphatniederschlag*, welcher allerdings das Melanin mit niederreisst.

v. JAKSCH hat auch bemerkt, dass die melanogenenthaltenden Harne die THORMÄHLEN'*sche Reaction* geben. Sie besteht darin, dass beim Versetzen einer kleinen Portion Urins mit einer verdünnten Natriumnitroprussidlösung und ein paar Tropfen Natronlauge oder Kalilauge eine rosarothe Färbung entsteht, die nach Zusatz von organischen oder anorganischen Säuren in eine tiefblaue übergeht. Die letzte beruht nach v. JAKSCH auf der Bildung von Berlinerblau. *Die erwähnte Reaction scheint aber nicht von der Ausscheidung des Melanogens abhängig zu sein,* da sie auch bei anderen Erkrankungen vorkommen kann, besonders wenn der Harn reich an indigoliefender Substanz ist. Wir werden noch unten bei Besprechung der von mir untersuchten Fälle auf die Berlinerblaureaction zurückkommen. Es ist noch zu betonen, dass v. JAKSCH im untersuchten Harne neben Melanogen auch noch Eiweiss und Zucker fand.

KOBERT (25) fand bei seinen Fällen das Eisenchlorid als das beste und brauchbarste Reagenz zum Nachweis und zur Abscheidung des Melanogens bzw. Melanins. Bromwasser liess ihn mehrmals im Stich, ebenso Salpetersäure.

SETTI (66) bemühte sich auch die Eigenschaften der anderen Harnbestandtheile in den melanogenenthaltenden Harnen zu bestimmen. Abgesehen von einer Vermehrung des Harnstoffes und einer Verminderung der Chloride konnte er jedoch keine anderen Abnormitäten im Harne

beobachten, als dass *Zucker in kleinen Mengen neben Melanogen vorhanden war. Vielleicht muss man diese Glykosurie so deuten, dass das Melanin auf das Glycogen im Körper zuckerbildend einwirkt und dadurch abnorm hohen Zuckergehalt des Blutes und Uebertritt dieses Zuckers in den Harn veranlasst.*

Stokvis (67) fand auch Melanogen im Harne von einem Patienten mit Melanosarcom der Leber. Verfasser glaubt, *dass das Melanogen als gepaarte Aetherschwefelsäure zu betrachten sei.*

Mir standen zur Verfügung 3 Harne von Patienten mit melanotischen Geschwülsten. Die Eigenschaften der Harne in den 2 ersten Fällen (1 Patient und 1 Patientin) wurden bereits in der Kobert'schen (27) Arbeit angegeben. Den dritten Fall verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Garré.

Es handelte sich um eine 45jährige Patientin, die wegen eines Naevus pigmentosus an der Wange operirt war. Mehrere Monate nach der Operation gelangte sie in die Klinik Prof. Garré mit einem Melanosarcom, das die rechte Seite des Gesichtes betraf. Wenige Wochen nach der zweiten Operation stellten sich mehrere Recidive am Halse ein, und der Zustand der Patientin verschlimmerte sich von Tag zu Tag. Dieser Fall kann gleichzeitig als Beweis der Bösartigkeit und der grossen Neigung zur Generalisation der melanotischen Geschwülste dienen. In therapeutischem Sinne können sie beinahe als Fälle « noli me tangere » bezeichnet werden.

Der Harn meines Falles war immer hell, fast farblos und änderte sich nicht sogar bei langem Stehen an der Luft. Trotz öfterer Untersuchungen konnte ich darin weder Melanogen noch mehr als Spuren von Indican nachweisen. Eiweiss und Zucker waren auch nicht vorhanden; dagegen bestand eine *bedeutende Polyurie.* Ob von anderen dieses Symptom bemerkt worden ist, konnte ich nicht feststellen. Ich vermuthe, dass es nicht selten vorkommt.

In den Harnen der zwei oben erwähnten Fälle war Melanogen reichlich vorhanden. Als das empfindlichtste Reagenz muss auch ich das Eisenchlorid bezeichnen. Im zweiten Falle (Harn der Patientin II) fiel auch die Thormählen'sche Reaction stets positiv aus. Gleichzeitig wurde auch mit einem normalen eingedampften Harne dieselben Reactionen wie mit den melanogenenthaltenden vorgenommen, um mich zu überzeugen, ob die fraglichen Eigenschaften des Harnes von einer specifischen Substanz abhängig sind oder etwa bei genügender Konzentration von jedem Harne geliefert werden. Ich fand, dass das *Eisenchlorid*, tropfenweise zugesetzt, die melanogenhaltigen Harne sofort gut unterscheiden lässt von normalem, der auch bei starker Eindunstung sich nicht schwärzlich färbte.

Salpetersäure dagegen färbte auch den normalen recht dunkel. *Bromwasser* sowie *Chromsäure* erwiesen sich insofern als unzuverlässig, als sie bei dem einen Melanogenharn einen schwarzen Niederschlag ergaben, bei dem andern aber keinerlei Wirkung hervorbrachten. *Chlorwasser* sowie *Jodkalium* wirkten auf das Melanogen nicht ein. Die THORMÄHLEN'sche Reaction wurde von demjenigen Harne, der auch auf Chromsäure reagierte, mehrmals sehr deutlich gegeben. Spätere Portionen desselben Harnes gaben sie jedoch nicht mehr. Verdünnte *Schwefelsäure* und *Salzsäure* gaben namentlich beim Erhitzen der längere Zeit vorher der Luft ausgesetzten Harne schwarzbraune Niederschläge. Zum Schluss möchte ich noch zwei eigenartige Harne erwähnen, welche ich durch Prof. KOBERT erhielt. Sie stammen beide von *Diabetikern* mit sehr bedeutender Zuckerausscheidung und hoher Acidität. Beide Harne gaben, als *die Kranken sich dem Ende näherten* und namentlich als sie moribund waren, mit Eisenchlorid schwarze Niederschläge, die sich zunächst gerade so verhielten, wie die Niederschläge der übrigen Melanogenharne. Prof. KOBERT möchte das Melanin dieser Patienten als *Marasmusmelanin* ansprechen. *Sein Auftreten im Diabetesharn muss als malum omen betrachtet werden.* Die Section ergab natürlich nichts von melanotischen Tumoren. Genauere Untersuchungen über diesen Stoff konnten, da beide Patienten rasch starben, nicht angestellt werden.

Es wurden dann von mir weitere Reactionen mit den durch die verschiedenen Oxydationsmittel aus den Melanogenharnen gewonnenen *Niederschlägen* vorgenommen. Die durch Eisenchlorid ausgefällten Niederschläge lösten sich allmählig im Ueberschusse von Eisenchlorid und konnten durch Zusatz von Mineralsäuren dann nur schwer wiedergewonnen werden. Die durch gerade hinreichende Mengen des Reagens gewonnenen Eisenniederschläge lösten sich nach gehörigem Waschen auf dem Filter sehr leicht in Na_2CO_3 mit dunkelbrauner Farbe, während das Eisenphosphat ungelöst blieb, und konnten aus dieser alkalischen Lösung durch Säuren vollständig ausgefällt und so weiter gereinigt werden.

Die *Bromniederschläge* lösten sich auch sehr leicht in Na_2CO_3 und NH_3. Isobutyl-Alcohol nahm weder aus der Lösung noch aus dem Bromniederschlage den Farbstoff auf.

Die Niederschläge, die im Harne durch Zusatz von verdünnter H_2SO_4 entstanden sind, lösten sich schon in der Kälte gänzlich in NH_3 mit dunkelrother, fast schwarzer Farbe. Isobutyl-Alcohol entzog den Farbstoff nicht. Der aus normalem Harne durch Erhitzen mit H_2SO_4 gewonnene, nicht schwarze sondern braune Niederschlag löste sich in der Kälte weder in NH_3 noch in Na_2CO_3 — er bestand zumeist aus Harnsäure.

Die dunklen durch Einwirkung der *Salpetersäure* ausgefällten Farbstoffniederschläge lösten sich in Alkalien. Nach Abfiltriren der Niederschläge blieben die Filtrate dunkelroth, sie gaben aber mit Eisenchlorid keine Melanogenreaction.

Die *Salpetersäureniederschläge* der Melanogenharne wurden mit Wasser gewaschen. Concentrirte H_2SO_4 löste sie allmählig; nach Zusatz von einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure entstand eine klare rothgefärbte Lösung. Die verdünnte rothe Lösung gab vor dem Spectralapparate eine Absorption, indem nur die rothe Farbe durchgelassen wurde. Mit Alcohol versetzt blieb sie ohne Aenderung, mit Aether mischt sich die Lösung nicht.

Die rothe Färbung der Flüssigkeit scheint von der Einwirkung der Salpetersäure abhängig zu sein, so wie es auch mit der ROSENBACH'schen (68) Reaction der Fall ist.

Dieselbe Reaction mit dem Harne des Patienten I vorgenommen gab eine dunkelbraune schmutzige Lösung. Der Harn von Patientin III gab auch dasselbe Resultat, nur der Niederschlag löste sich nicht gänzlich in der Mischung der Schwefelsäure. Es ist noch zu erwähnen das Verhalten der durch Einwirkung der *Salzsäure* gewonnenen Niederschläge. Nach dem Abfiltriren derselben ergaben sich klare dunkelrothe Filtrate, die beim Erhitzen sich nicht änderten. Zusatz von Eisenchlorid gab keine weitere Dunkelfärbung und keinen Niederschlag. Die *concentrirte* HCl scheint gegenüber manchen anderen Säuren brauchbarer für den Nachweis des Melanogens zu sein, denn die melanogenhaltigen Harne lieferten bei Zusatz von HCl sofort recht voluminöse schwarze Niederschläge, während melanogenfreie Harne fast keine Aenderung zeigten. Die schwarzen *Salzsäureniederschläge* lösten sich rasch in Na_2CO_3 und konnten daraus durch H_2SO_4 auch in der Kälte wiedergewonnen werden. Die schwarzflockigen Niederschläge, welche mittelst concentr. und einiger Tropfen verdünnter Schwefelsäure entstanden und auf einem Asbestfilter gesammelt worden waren, lösten sich allmählig mit schwarzbrauner Farbe in Alkalien.

Erwähnen möchte ich noch, dass in allen *Filtraten* des Harnes der Patientin II nach vollständiger Ausscheidung des Melanins sich noch immer eine prachtvolle THORMÄHLEN'sche Reaction erzielen liess. Besonders gut fiel diese Reaction mit dem Filtrate, welches durch Einwirkung der HNO_3 auf den Harn gewonnen worden war, aus. Am besten ist diese Reaction in der Weise auszuführen, dass man zu der betreffenden Lösung ein Krystall von Nitroprussidnatrium zusetzt. Nun schüttelt man das Probierglas bis sich der Krystal löst und träufelt dann vorsichtig

tropfenweise NaOH so lange zu, als die Färbung an Intensität noch zunimmt. Bei Vorhandensein der Substanz entsteht eine schöne burgunderothe Lösung, die nach Zusatz von ein paar Tropfen concentr. H_2SO_4 oder CH_3COOH einer klaren dunkelblauen berliner-blauähnlichen Platz macht. Die Ausscheidung dieses Farbstoffes hängt, wie schon gesagt, nicht von dem Melanogen oder Melanin ab, da einerseits er aus den Filtraten nach vollständiger Entfernung des Melanogens noch gewonnen wurde, und andererseits dieselbe Reaction auch bei anderen krankhaften Zuständen beachtet worden ist (KRUKENBERG, SALKOWSKI (69), DRESCHFELD (70) und anderen).

Dass die Reaction nicht auf Kreatinin zu beziehen ist, hat schon THORMÄHLEN (71) bewiesen, indem auch der Rest nach vollständiger Abtrennung von Kreatinin ein positives Resultat geliefert hat.

Die alkalische violettrothe Lösung des in Rede stehenden Farbstoffes gab ein Absorptionsband zwischen Roth und Grün. Nach Zusatz von Alcohol nimmt die Lösung eine rothe Farbe an.

Die alkoholische alkalische Lösung wirkte stark absorbirend auf das Licht des Spectrums; es ging nur das Rothe unbehindert durch; alle übrigen Farben werden verdunkelt, das Gelbe sogar gänzlich ausgelöscht.

Bei Zusatz einer Mischung von Alcohol und Aether zu gleichen Theilen bleibt die alkalische Lösung unverändert; auch die spectroscopischen Eigenschaften blieben dieselben, wie bei der rein alkoholischen Lösung. Wenn man nun Aether zu der alkalischen violettrothen Lösung zugiebt, so setzt sich derselbe farblos ab. Auch Isobutylalcohol nahm den Farbstoff nicht auf. Die alkalische Lösung gab auch an Chloroform den Farbstoff nicht ab.

Mit Bleizucker gab die Lösung einen hellrothen Niederschlag, der sich leicht in Na_2CO_3 löste mit einer schönen rothen Farbe, die nach Zusatz von CH_3COOH einer hellblauen Platz machte.

Die mit Barytwasser versetzte alkalische Lösung gab einen geringen weisslichen Niederschlag und ein rötlich gefärbtes Filtrat. Um aus dem Filtrate den Ueberschuss von $Ba(OH)_2$ zu beseitigen, wurde es mit CO_2 behandelt, wobei sich ein voluminöser gelber Niederschlag ausschied und oberhalb desselben eine tiefblau gefärbte Flüssigkeit bildete, die sich bei Erwärmen entfärbte. Nach Zusatz von Na_2CO_3 oder NH_3, also in alkalischer Lösung, bekam sie wieder ihre ursprüngliche rothe Farbe. Ganz dieselben Reactionen wurden auch mit der sauren tiefblauen (berlinerblauähnlichen) Lösung durchgeführt. Sie ist gut mischbar mit Alcohol, Aether, Aceton mit klarer blaugrünlicher Farbe. Die Aceton-

lösung löscht im Spectrum das Rothe gänzlich aus, das Grüne geht unverändert durch.

Als eine interessante Thatsache möchte ich hervorheben, dass die alkalische, wie auch saure Lösung, zu denen ein Gemisch von gleichen Theilen von Alcohol und Aether zugesetzt war, nach mehreren Stunden am Boden des Gefässes einen körnigen rothen (die alkalische Lösung) und einen blauen Niederschlag (die saure Lösung) ausgeschieden haben. Die Niederschläge blieben unlöslich in Alcohol, Aether, Aceton, lösten sich aber sehr rasch im destillirtem Wasser. Bei längerem Stehen änderte sich die Farbe der Lösungen in schmutzig braune und blau-grünliche. Mit Rücksicht auf die genannten Reactionen und auf das spectroscopische Verhalten kann der blaue Farbstoff, der sich in der sauren Lösung ausscheidet, nicht als Berlinerblau betrachtet werden.

Erwähnen möchte ich noch an dieser Stelle, dass der Harn der Patientin II sogar noch bei 100 facher Verdünnung die THORMÄHLEN'sche Reaction gab, dass die saure (durch Essigsäure) Lösung dann aber nicht blau, sondern smaragd-grün war. Gleichzeitig angestellte Versuche mit gewöhnlichem verdünnten Harne und mit Wasser gaben ganz negative Resultate : die röthliche alkalische Nitroprussidnatriumlösung entfärbte sich rasch nach Zusatz von concen. Essigsäure.

Mit den melanogenenthaltenden bzw. melaninhaltigen Harnen wurden auch Reductionen vorgenommen.

Manche reducirenden Mittel wie Wasserstoffsuperoxyd, Aluminium-amalgam entfärbten zwar die dunkelbraunen Lösungen, aber gleichzeitig zerstörten sie auch die melaningebende Substanz.

Die Reactionen waren folgende :

1) Nach Zusatz von H_2O_2 (unter Paraffinum liq.) nahm der dunkelbraune Harn eine hellgelbe Farbe an. Trotz der Entfernung des Wasserstoffsuperoxyds durch Erwärmen, gab jetzt der Harn keine Reactionen mit Eisenchlorid mehr.

2) Bei Digerieren mit Aluminiumamalgam (Wasserbad 38°—40°) unter einer Paraffinschicht entstand eine allmählige Entfärbung.

3) Schwefelwasserstoff scheint nicht entfärbend zu wirken.

4) Aluminium in Pulverform entfärbt.

5) Bei Digerieren mit Zinkstaub + Na_2CO_3 unter Paraff. liq. trat keine Entfärbung ein.

6) Bei Einwirkung von Zinkstaub + HCl fand eine Entfärbung statt.

7) Natriumthiosulfat scheint nicht zu entfärben.

Um das Melanogen eventuell Melanin aus dem Harne abzuscheiden

sind 3 Methoden angegeben. Die Fällung mittelst Barytwasser, Eisenchlorid und Bleiessig. Die besten und brauchbarsten Methoden scheinen mir die von JAKSCH (Eisenchlorid) und die von MÖRNER (Barytwasser) angegebene zu sein.

Das Eisenchlorid muss aber sehr vorsichtig zugegeben werden, da es im Ueberschusse lösend auf das Melanin wirkt. Am besten ist es, die aus den einzelnen Harnportionen gewonnenen Niederschläge zu sammeln und die Filtrate probeweis nochmals auszufällen. Die gewaschenen Melaninniederschläge lösen sich, soweit sie wirklich aus Melanin bestehen, leicht in Na_2CO_3. Durch wiederholtes Fällen mit verdünnter Schwefelsäure und erneutes Waschen erhält man reines Melanin. Auf diese Weise habe ich aus 50 c.c. Harn des Patienten I 3 milligr. Melanin und aus 50 c.c. Harn des Patienten II 18 milligr. Melanin gewonnen. Alsdann führte ich eine Melaninbestimmuug desselben Harnes nach der Barytmethode aus.

50 c.c. des dunkelbraunen Harnes von Patientin II wurde mit 50 c.c. kaltgesättigter Lösung von $Ba(OH)_2$ versetzt. (Das Barytwasser wurde so lang zugegeben bis es mit dem Filtrate keine Trübung mehr gab).

Der auf diese Weise gewonnene graubraun gefärbte Barytmelaninniederschlag wurde von dem farblosen Filtrate abgetrennt und nach Vorschlag von MÖRNER weiter verarbeitet. Er wurde aus dem Filter in einen grossen Cylinder gebracht, mit Wasser aufgeschwemmt und durch Dekantiren (4—5 Mal täglich) gewaschen. Dann wurde er auf ein Leinwandtuch gebracht, abfiltrirt, ausgepresst und nochmals gewaschen. Erst dann wird er von dem Tuch genommen und mit Na_2CO_3 versetzt, der auf dem Leinwandfilter gebliebene Rest wird auch mit Na_2CO_3 übergossen : die beiden alkalischen dunkelbraunen Lösungen wurden von dem gebliebenen Niederschlag(1) abfiltriert und mit verdünnter Schwefelsäure versetzt.

Schon in der Kälte entstand ein dunkelbrauner Niederschlag, der nach Erwärmen der dunklen Lösung noch voluminöser wurde. Es wurde abfiltrirt, mit Wasser, dann mit Alcohol und mit Aether gewaschen, getrocknet und gewogen, wobei er 11,6 milligr. Melanin lieferte, also wesentlich weniger als bei der Eisenchloridmethode. Leider fehlte es mir an Harn, um die Bestimmungen so oft zu wiederholen, bis beide Methoden gleiche Werte lieferten.

Das Filtrat, welches nach Entfernen des Barytmelaninniederschlages,

(1) Nach MÖRNER soll der Niederschlag rosafarbig sein und mit H_2SO_4 und Spiritus soll er eine gelbrothe Lösung geben. Ich konnte dies nicht bestätigen.

gewonnen war, gab eine sehr intensive THORMÄHLEN'sche Reaction. Davon dass in dem Filtrate keine Spuren von Melanin geblieben waren, konnte ich mich überzeugen, indem ich das barytfreie neutrale Filrat mit Eisenchlorid versetzte. Der dabei entstandene Eisenniederschlag wurde mit Natriumcarbonat digeriert. Die gewonnene alkalische Lösung gab keine Spuren von THORMÄHLEN'scher Reaction. Das gebliebene gelbgefärbte Filtrat wurde in 3 Theile getheilt und davon der eine mit H_2SO_4, der andere mit HNO_3, der dritte mit HCl versetzt, erwärmt und eingedampft. Beim Eindampfen bis auf $^1/_3$—$^1/_4$ Volumen entstand kein Niederschlag, nur nahmen die Flüssigkeiten eine schwarze Farbe an.

Durch das Barytwasser ist also das Melanin bzw. das Melanogen quantitativ ausgefällt worden und kann daraus leicht gewonnen werden.

Dieses Reagens scheint insofern noch brauchbarer zu sein als das Eisenchlorid, als es die Reactionen auf Fe-gehalt des Melanins nicht stören kann, während das Eisenchlorid dies unter Umständen wohl thun dürfte.

Die melanogenenthaltenden Harne besitzen also characteristische chemische Eigenschaften gegenüber normalen Harnen und können für den Nachweis der melanotischen Geschwülste und ihrer inneren Metastasen nicht verwendet werden. Jedoch ist bis heute die Frage noch nicht entschieden, ob unsere Reactionen unbedingt auf Vorhandensein eines specifischen, den Melanomen eigenthümlichen Farbstoffes zu beziehen sind, oder ob es sich hier nur um abnorme Mengen des auch in normalem Harne spurweise befindlichen Chromogens handelt. Diese letztere Ansicht wurde von keinem Geringeren als von HOPPE-SEYLER getheilt. Er glaubte bis zu seinem Ende, dass die Dunkelfärbung mit Oxydationsmitteln zum Theil auf der Bildung von Indigo beruhe. In den durch mich untersuchten Harnen waren aber kaum Spuren von Indican, so dass diese Annahme nicht zu recht besteht.

Auch VIRCHOW (72) glaubte, dass man es in solchen Harnen nicht mit einem specifischen Farbstoff zu thun hat, sondern, dass es sich nur um Abnormitäten in der Urinfarbe handelt, die durch Störungen in den Functionen der Leber (in welcher ja gewöhnlich die Geschwülste vorkommen) verursacht seien.

Andererseits wurde hervorgehoben, dass auch bei anderen Zuständen der Harn dieselben chromogenen Eigenschaften zeigen kann, wo von melanotischen Tumoren keine Rede ist.

So hat DRESSLER dasselbe Verhalten zu den oxydirenden Mitteln im Harne bei marastischen Individuen, welche keine melanotischen

Geschwülste gehabt haben, beobachtet. Ich selbst habe oben für 2 Harne von Diabetikern dasselbe konstatiert.

Auch bei Ochronose(1) wurde eine Melanurie beobachtet. So beschreibt HANSEMANN (73) einen Fall von Ochronose bei einem 41jährigen Landwirth, der seit 18 Jahren an starker Melanurie litt und bei dem die Section das Fehlen von melanotischen Neubildungen darthat.

Auch HECKER und WOLF (74) beschrieben einen Fall von Ochronose, wobei der Harn alle charakteristischen Eigenschaften des melanogenhaltigen besass. Analysen des ochronotischen und des marastischen Melanins liegen zur Zeit nicht vor, ich halte es aber für möglich, dass diese beiden Melaninarten dem der melanotischen Tumoren chemisch nahe stehen.

Auf andere Arten des Melanins einzugehen halte ich für überflüssig, da bei KOBERT sich sämmtliche Arten aufgezählt finden. Ich möchte dagegen auf eine Eigenthümlichkeit des Harns unserer pflanzenfressenden Versuchstiere, namentlich des *Kaninchens* und des *Meerschweinchens* hinweisen, welche nicht allgemein bekannt ist und zu argen Täuschungen führen kann.

Füttert man nämlich diese Tiere reichlich mit Futterrüben, so giebt *ihr Harn, dessen Farbe gleich nach der Entleerung die normale weisslich-gelbe ist, bei Zusatz von Eisenchlorid eine tief braunschwarze, ja oft fast reinschwarze sehr voluminöse Fällung*, ganz als ob echtes Tumorenmelanin darin enthalten wäre. Gleich diesem lässt es sich auch dem Niederschlage durch Natriumcarbonat entziehen; aber *es gelingt nicht, aus dieser Lösung es durch Mineralsäuren als voluminöses schwarzes Pulver wieder niederzuschlagen.* Die Ursache dieser Schwarzfärbung, die an Karbolharn erinnert, sind aromatische Stoffe des Futters, wie Homogentisinsäure von GONNERMANN und andere, die uns hier nichts angehen.

Um das echte Melanogen von dem Humusmelanogen zu unterscheiden, muss man sich nicht nur mit den gewöhnlichen Reactionen begnügen, sondern auch den Harn mit Barytwasser ausfällen und den gewonnenen Niederschlag weiter auf reines Melanin verarbeiten. Die Humussäurederivate zeigen, wie ich fand, dann grosse Differenzen gegenüber dem Melanogen.

Nach SENATOR (64) kann eine Dunkelfärbung des menschlichen Harnes an der Luft bzw. durch Oxydationsmittel auch durch Gegenwart

---

(1) Die als « Ochronose » durch VIRCHOW (72) entdeckte und bezeichnete Krankheit besteht in Schwarzfärbung von Knorpel und Knochen. Einlegen von Leichenorganen in 4 %iges Formalin kann Pseudo ochronose der Knorpel hervorrufen.

aromatischer Aetherschwefelsäuren, ferner durch Gallen- oder Blutfarbstoffderivate bedingt sein.

Dass die *echten Melanine* reducirbare Stoffe sind, geht ausser aus den oben besprochenen chemischen auch aus folgenden physiologischen Versuchen hervor. Nach Einspritzung verschiedener Melanine unter die Haut von Pflanzen- und Fleischfressern findet sich in den entsprechenden Harnen je ein Melanogen, welches durch Oxydationsmittel wieder in Melanin umgewandelt werden kann. Diese schon längere Zeit bekannte Thatsache habe ich durch neue Versuche erhärtet.

Das Auftreten des Melanogens in dem Harne der Patienten mit melanotischen Geschwülsten ist in analoger Weise zu deuten : der Farbstoff gelangt aus den Geschwülsten in irgend einer Form in das Blut, wird in irgend welchem Organe reducirt und endlich als Melanogen mit dem Harne ausgeschieden. Dass es sich bei den Patienten im Harn wirklich lediglich um ein Reduktionsprodukt des Tumorenfarbstoffes handelt, hat MÖRNER schon längst nachgewiesen : der aus den Geschwülsten gewonnene Farbstoff stimmte in allen Reactionen mit dem aus dem Harne durch Oxydation gewonnenen überein.

Ferner haben GANGHOFFNER und PRIBRAM beobachtet, dass ziemlich grosse Tumorenstückchen resorbirt werden können und somit Anlass zum Erscheinen des Farbstoffes im Urin geben. NEPVEU (75) hat 4 Fälle von melanotischen Geschwülsten veröffentlicht, wobei er im Blutserum und in den weissen Blutkörperchen schwarzbraune Pigmentkörnchen nachwies. Hierher gehören auch die Beobachtungen von EBERTH (76) u. NYSTRÖM (77). Diese Verfasser constatierten eine förmliche Melanämie, diffuse Ablagerung von Pigmenten in verschiedenen Organen, die durch Zerfall der melanotischen Metastasen bedingt waren.

Aus allen diesen Beobachtungen geht hervor, dass in vielen Fällen (aber nicht in allen) von melanotischen Geschwülsten im Urin ein specifischer Farbstoff als Melanogen ausgeschieden wird.

Doch ist sein diagnostischer Werth dadurch eingeschränkt, dass einerseits dieser Stoff oder ein ihm ähnlicher auch bei anderen krankhaften Zuständen vorkommen kann, sowie dass er andererseits auch bei Vorhandensein von Melanomen doch im Harne fehlen kann. Nur das eine kann man mit Bestimmtheit sagen, dass, wenn nach der Extirpation äusserer melanotischer Geschwülste (der Haut, des Augenapfels u. s. w.) eine Melanurie auftritt, bevor noch physikalische Untersuchung eine Vergrösserung innerer Organe nachweisen kann, man aus dem Nachweis des Melanogens bzw. Melanins im Harne den Schluss *auf eine Metastase oder ein Recidiv ziehen muss.*

Die wichtigsten Ergebnisse des vorstehenden Abschnittes lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen :

1) Echtes Melanogen ist nur da im Harn vorhanden, wo sich auf vorsichtigen Eisenchloridzusatz ein schwarzer, die Phosphate einschliessender Niederschlag von Melanin bildet, der sich in kohlensaurem Natrium mit schwarzer Farbe ohne die Phosphate löst und aus dem durch Mineralsäuren relativ reines Melanin ausgefällt werden kann.

2) Die Schwärzung mit Eisenchlorid wird nach KOBERT auch von manchen Harnen gegeben, welche keine Spur von Melanin enthalten, so z. B. von Kaninchen- und Meerschweinchenharn nach reichlicher Zuckerrübenfütterung.

3) Ausser Eisenchlorid wirken auch Bromwasser und Chromsäure auf viele Melanogenharne rasch schwärzend, aber doch nicht auf alle.

4) Auftreten von echtem Melanogen im Harn des Menschen deutet meist auf Anwesenheit melanotischer Tumoren, aber doch nicht ausnahmslos, indem es trotz der Tumoren fehlen und ohne Tumoren doch vorhanden sein kann, so z. B. bei der Ochronose.

5) Falls das Melanin auf Eisen untersucht werden soll, empfiehlt es sich, die Fällung des Harns nicht mit Eisenchlorid, sondern mit Barythydrat vorzunehmen.

6) Die sogen. THORMÄHLEN'sche Reaction, d. h. Blaufärbung bei Zusatz von Nitroprussidnatrium, Kalilauge und Essigsäure, wird keineswegs von allen Melanogenharnen geliefert, auch kommt sie weder dem Melanogen noch dem Melanin zu.

III.

Mit der Frage des *physiologischen Verhaltens* der Melanine haben sich MIURA (27), SENATOR (79), ROSENFELD (80) und andere befasst. Am ausführlichsten wurde dies Kapitel vom Prof. KOBERT erforscht.

MIURA (27) war der erste, der die Injectionsversuche angestellt hat. Nach Einspritzung des Melanins aus der melanotischen Pferdemilz in die Bauchhöhle eines Kaninchens konnte er im Harne der Versuchstiere Melanogen constatieren.

SENATOR (79) spritzte in die Bauchhöhle eines Kaninchens Menschenharnmelanin ein. Die Untersuchung des Harnes ergab grosse Mengen von Indican, aber kein Melanogen.

HANSEMANN (73) spritzte einem Hunde das Melanin, welches er aus dem Harne eines an Ochronose leidenden Patienten gewonnen hatte, ein. Der Farbstoff ging unverändert in den Urin über.

ROSENFELD (80) hat Versuche mit Melanoidinsäure angestellt, wobei er sich überzeugen konnte, dass die Melanoidsäure intravenös eingespritzt stark giftig wirkt. Die Substanz wurde im Harne unverändert ausgeschieden.

Prof. KOBERT (25) hat Injectionsversuche mit verschiedenen Melaninen angestellt. Relativ grosse Dosen von Melaninlösungen riefen nach der Einspritzung keine Giftwirkungen hervor. Im Harne konnte immer Melanogen nachgewiesen werden.

KOBERT stimmt darin mit NEUMEISTER überein, dass wohl die Leber der Hauptort der reductiven Entfärbung ist.

Durch Prof. KOBERT wurde ich veranlasst, weitere Versuche über die Umwandlung, Ausscheidung und Wirkung der Melanine bei künstlicher Einfuhr anzustellen. Die Versuche bezogen sich auf Kaninchen und Frösche. Als Material zum Einspritzen benutzte ich Tumorenmelanin, Hippomelanin, Sepiamelanin, Menschenharnmelanin, Humusmelanin, endlich humussaures Natron.

Ich gebe im Nachstehenden die Beschreibung der Versuche.

Versuch 1.

Einem mittelgrossen *Kaninchen* wird 10 c.c. *Melaninlösung* unter die Haut gespritzt. Das Melanin ist aus dem *melanotischen Tumor* N° 8 hergestellt worden. 0,0735 getrocknetes reines Melanin wurde in verdünnte Na_2CO_3-Lösung gebracht und mit Kohlensäure durchströmt, um die Alcalescenz zu vermindern. 6—7 Stunden nach der Einspritzung entleert das Kaninchen eine geringe Menge gelbgefärbten Urins, der an der Luft allmählig dunkler wurde. Schon dieser erste Harn gab alle eigenthümlichen Reactionen auf Melanogen. Besonders deutlich fiel die Reaction mit Eisenchlorid und Salpetersäure aus. Am dritten Tage wird das Kaninchen bei normalem Befinden geschlachtet. An der Einspritzungstelle war die Haut mit schwarzem Farbstoff imbibirt. Keine Entzündungerscheinungen waren vorhanden. Kleine Stückchen von Leber, Milz, Niere, Darm und Haut wurden zur microscopischen Untersuchung verwendet; ich konnte aber keine Spuren von Pigment in sämmtlichen Organen nachweisen. Bei der Section wurde aus der Blase der Harn entnommen und nachstehenden Reactionen unterworfen :

1) *Eisenchlorid* gab einen voluminösen dunkelbraunen Niederschlag.
2) *Chromsäure*, schwarzbraune Lösung.
3) *Bromwasser*, keine Veränderung, nur ein geringer gelber Niederschlag.
4) *Bromwasser* + *Essigsäure*, schwarze Lösung oben, dunkelschwarzer Niederschlag unten.
5) Salpetersäure kalt, am 2 Tage dunkelbraune Farbe.
6) Salpetersäure gekocht, schwarzer Niederschlag.
7) *Chlorwasser*, keine Dunkelfärbung.
8) *Schwefelsäure kalt*, geringe Dunkelfärbung.
9) *Schwefelsäure gekocht*, voluminöser schwarzer Niederschlag.

10) *Jod*, übt keine Wirkung auf den Harn.

11) Indican, war in grosser Menge vorhanden.

12) THORMÄHLEN'sche Reaction, fiel negativ aus.

Die unter N° 6 und 9 bezeichneten Niederschläge werden mit Isobulyt-Alcohol ausgezogen. Es entstand in beiden Portionen eine klare hellrothe Flüssigkeit. Dem durch Fällung mit Eisenchlorid gewonnenen Niederschlag konnte der Isobutyl-Alcohol den Farbstoff nicht entziehen.

Versuch 2.

Einem *Kaninchen* wurde 15 c.c. einer gesättigten Lösung von *Hippomelanin* in Na_2CO_3-Lösung am Rücken eingespritzt. Dasselbe Kaninchen war vor einigen Wochen zur dergleichen Versuchen schon mehrere Male gebraucht worden und hatte danach einen auf nicht sterile Injektion zu beziehenden Abscess bekommen. Am zweiten Tage nach der Einspritzung wird es todt gefunden. Die Ursache war aber nicht die Melanineinspritzung. Es starb an dem genannten Abscesse. Die *Section* ergab einen abgekapselten ziemlich grossen Abscess unter der Haut mit festem käsigem Inhalt und secundäre Infection der Brusthöhle. Der Eiterherd war intensiv schwarz gefärbt: es scheint, als ob ein Theil der Melanininjection irrtümlich in diesen Herd erfolgt wäre. Hie und da fand man unter der Haut schwarzbraune Färbung der Subcutis, welche noch von früheren Injectionen stammte. In der Blase war kein Harn. Auch bei Lebzeiten entleerte das Kaninchen keinen Urin. Bei der microscopischen Untersuchung der Leber, Niere, Milz u. s. w. konnte man nirgends Abnormitäten nachweisen. Keine Spuren von Pigmentablagerungen. Nur im subcutanen Eiterherde war das schwarze Pigment reichlich nachweisbar. Ich führe diesen Versuch nur an, um zu zeigen, dass selbst ein Tier mit sehr geschwächter Vitalität im stande war, den in Circulation gekommenen Teil des Pigmentes zu entfärben und für das Mikroskop in Leber, Niere und Milz unnachweisbar zu machen.

Versuch 3.

Auch bei einem *Igel*, der subcutan eine reichliche Dose *Hippomelaminlösung* bekommen hatte, konnte ich in sämmtlichen Organen keine Spuren vom Pigmente finden. Nur in der Magenschleimhaut war ein dunkelgelbes körniges Pigment zu sehen, welches aber von einer kleinen Magenblutung herrührte und als Blutfarbstoffderivat zu betrachten ist.

Versuch 4.

Sepia ist ein Farbstoff, der aus den Drüsen (Tintenbeutel) der *Sepia officinalis* abgeschieden wird. Die Tintenbeutel, die das schwarzbraune Pigment enthalten, werden ausgetrocknet, zerrieben, und mit Kalilauge gekocht. Die käufliche Sepia, die als Malerfarbe dient, ist ein Gemisch von *Sepiasäure* und Gummi arabicum. Das Natronsalz dieser Säure nenne ich *Sepiamelanin*.

Nach DESFOSSES und VARIOT (81) scheint die Sepia mit einzelnen anderen Melaninen identisch zu sein.

NENCKI und SIEBER (82), wie auch GIROD (83) haben das Sepiamelanin analysirt und dabei nur eine verhältnissmässig kleine Menge von Schwefel constatiert. Darin liegt auch der Unterschied zwischen Sepiamelanin und anderen Melaninen, die relativ schwefelreich sind.

Nach KOBERT bildet das Sepiamelanin einen Uebergang zu den Humusmelaninen, die noch ärmer an Schwefel oder ganz schwefelfrei sind.

Einem *Kaninchen* wurden 15 c.c. *Sepiamelaninlösung* unter die Haut eingespritzt. Das Kaninchen entleerte danach hellgelben Harn, welcher an der Luft nicht dunkel wurde, wohl aber nach Zuzatz von Oxydationsmitteln. Eisenchlorid gab mit dem Harne versetzt einen voluminösen dunkelbraunen Niederschlag. Auch das Bromwasser zeigte sich in diesem Falle als ein sehr geeignetes Reactiv, um das Melanogen in Melanin überzuführen. Die inneren Organe wurden microscopisch nicht untersucht, da nach vorigen Versuchen ja doch kein Befund zu erwarten war.

Versuch 5.

0,036 *Melanin*, welches aus dem melanotischen *Harne der Patientin II* gewonnen war, wurde in 70 c.c. Na_2CO_3 gelöst, mit CO_2 durchströmt und zu Injectionen benutzt.

Zuerst wird einem *Kaninchen* 15 c.c. dieser Lösung subcutan eingespritzt. Erst nach 15—20 Stunden entleerte das Kaninchen eine sehr geringe Menge hellgelben Harnes, welcher die gewöhnlichen Reactionen auf Melanogen zeigte. Der am nächsten Tage entleerte Harn nahm rasch an der Luft eine dunkle Farbe an.

2 Tage nach der ersten Einspritzung wird wieder demselben Kaninchen 20 c.c. der Melaninlösung eingespritzt. Die Menge des durch den ganzen Tag entleerten Harnes betrug nur 40 c.c. Ich konnte fast in allen Versuchen mit Melanininjectionen eine Verminderung der Harnquantität constatieren. Der entleerte Harn war gelb und trübe. Die Trübung war durch Phosphate, Karbonate und Bacterien verursacht; nur durch Kieselsäurefiltration konnte der Harn klar gemacht werden. Er gab alle Reactionen auf Melanogen. Eiweiss und Indican waren nicht vorhanden. Aus dem Harne konnte man mittelst Fällung durch Eisenchlorid, Auflösen in Na_2CO_3 und nachfolgender Fällung mit H_2SO_4 einen dunkelbraunen fast schwarzen Farbstoff herstellen, der alle charakteristichen Eigenschaften des Sepiamelanins besass.

2 Tage nach der zweiten Einspritzung erfolgte die dritte, wobei 20 c.c. von derselben Melaninlösung injicirt wurden. 3 Tage danach der Rest (20 c.c.). Im allgemeinen wurde also 0,036 Melanin eingeführt, ohne jegliche Giftwirkungen zu bemerken. Der Harn enthielt immer Melanogen. Ein Tag nach der letzter Einspritzung wurde das Kaninchen todt gefunden. Die Ursache des Todes blieb unbekannt. Die Section ergab vergrösserte grau-gefärbte puerperale Milchdrüsen. Die Blase enthielte eine geringe Menge hellgelben Harns, der noch melanogenhaltig war; an einer Stelle der Blasenwand ein hartes, nicht mit der Vergiftung zusammenhängendes Concrement. An dem Dünndarm wie auch an dem Blinddarm konnte man keine Entzündungserscheinungen wahrnehmen. Mit Ausnahme der Niere, wo kleine Blutungen zu sehen waren, konnte man in sämmtlichen Organen weder macroscopisch noch microscopisch abnorme Veränderungen finden. Pigmentablagerungen waren auch in diesem Falle nicht zu sehen.

Versuch 6.

Einem *Kaninchen* wird 15 c.c. *Humusmelanin* subcutan eingespritzt. Der Name « Humusmelanin » ist durch Prof. KOBERT eingeführt worden und bezeichnet das aus Casseler-Braun durch Digeriren mit NH_3 und nachherigem Auswaschen in saurer

Lösung hergestellte, mit Stickstoff angereicherte Humussäurepräparat. Das Humusmelanin ist in Na_2CO_3 löslich. Ich benutzte eine mit Humusmelanin gesättigte Lösung von Soda.

Wie gesagt wurden 15 c.c. dieser Lösung nach Durchströmen mit CO_2 einem Kaninchen eingespritzt. Eine gleiche Portion wird zu analytischen Zwecken mit 5 c.c. HCl verdün. + 5 c.c. H_2SO_4 verd. versetzt. Es entstand ein dunkelbrauner Niederschlag, der beim Erwärmen voluminöser wurde. Nach Abwaschen und Abtrocknen betrug sein Gewicht 0,1539 gr. Das Pulver wurde verascht und der Rest in Salzsäure gelöst. Fe war nicht vorhanden, auch die Probe auf S fiel negativ aus. Der nach der Einspritzung entleerte Harn (nach 10—12 St.) war trübe und von dunkelbrauner Farbe.

Durch Eisenchloridzusatz liess sich ein voluminöser schwarzer Niederschlag gewinnen.

2 Tage später wird demselben Kaninchen wieder 15 c.c. der Lösung (also 0,1539 Humusmelanin) subcutan eingespritzt. Giftwirkungen kamen nicht zum Vorschein. Die angestellte Analyse des entleerten dunkelbraunen Harnes ergab folgende Resultate ·

1) *Fe_2Cl_6* giebt einen grauschwarzen Niederschlag, der sich rasch in Na_2CO_3 mit dunkelbrauner Farbe löste. Aether entzieht nicht die Farbe, auch nicht beim Ansäuern.

2) *Chlorwasser*, geringe Entfärbung des Harnes.

3) *Bromwasser*, geringer Niederschlag, der am 2 Tage dunkler wurde.

4) *J + JK*, keine deutliche Reaction.

5) *Chromsäure*, momentane Dunkelfärbung des Harnes, am 2 Tage liess sich ein brauner Niederschlag wahrnehmen.

6) *HCl verd.*, in der Kälte trat eine geringe Dunkelfärbung ein; nach Erhitzen entstand eine klare rothe Lösung, aus der sich am 3 Tage ein rother Niederschlag ausschied. Aether entzog den Farbstoff und färbte sich hellroth.

7) H_2SO_4 *verd.*, unbedeutende Färbung; beim Erwärmen unverändert.

8) HNO_3 *verd.*, beim Erwärmen entstand eine rothe Lösung, und am 3 Tage beim Stehen ein schwarzer Niederschlag.

9) HCl conc.
10) H_2SO_4 conc.
11) HNO_3 conc.
} zuerst trat augenblicklich eine Entfärbung, die aber bald einer schwarzrothen Färbung Platz machte. Am 2. Tage entstand nach Erwärmen ein flokiger dunkelbrauner Niederschlag.

12) Phosphormolybdänsäure + H_2SO_4
13) Phosphorwolframsäure + H_2SO_4
} am 2tem Tage ein weisser Niederschlag.

14) THORMÄHLEN'*sche Reaction*, fiel erst nach der 2 Einspritzung positiv aus.

15) *Indican*, nicht vorhanden.

16) *Eiweiss*, ESBACH : negativ; SPIEGLER : positiv; HELLER : positiv.

17) Zucker, nicht vorhanden.

18) Zn + HCl, entfärbt sehr rasch den Harn.

19) H_2O_2, Entfärbung.

Die durch Bromwasser und Chromsäure gewonnenen Niederschläge gaben dem Isobutyl-Alcohol eine gelbröthliche Farbe.

Die Niederschläge, die durch Fällung mit HCl, H_2SO_4, HNO_3 (No 8, 9, 10 u. 11) gewonnen waren, lösten sich im Aether nicht, wohl aber in Isobutyl-Alcohol mit schöner violettrother Farbe; die Lösungen zeigten eine Verdunkelung im Spectrum, nur das Roth ging unbehindert durch.

Die abgegossenen Filtrate (N° 8, 9, 10 u. 11) zeigten im Spectrum eine Verdunkelung im Blauem; nur das Roth und Grün ging unbehindert durch.

Die Filtrate mischten sich mit Isobutyl-Alcohol, wobei sie ihm eine violette Färbung gaben.

Die Lösung des Farbstoffes in Isobutyl-Alcohol verhielt sich spectroscopisch gleich den gelösen Niederschlägen, d. h. nur das Roth ging unbehindert durch. Beim Filtrate von HNO_3 (N° 11) ging auch das Grün durch.

Eine gewisse Menge des Harnes (ungefähr 250 c.c.) wird mit Eisenchloridlösung versetzt, der ausgefallene dunkelbraune Niederschlag filtrirt, abgewaschen und in Na_2CO_3 gelöst. Die auf diese Weise gewonnene schwarze Melaninlösung wird mit H_2SO_4 (ein Theil) bzw. HCl (ein zweiter Theil) versetzt. In der Kälte entstand binnen 16—18 Stunden kein Niederschlag. Erst nach Erwärmen und langdauerndem Kochen liess sich ein sehr geringer Niederschlag wahrnehmen. Nach weiterem Zusatz von Säuren verschwand der Niederschlag gänzlich und die Lösungen hatten jetzt auch ihre ursprüngliche dunkle Farbe verloren, es war eine allmähliche Entfärbung eingetreten. Bei wirklichen Melaninharnen ist ein derartiges Verhalten mir nie vorgekommen. Dasselbe Verhalten des Eisenchloridniederschlages konnte ich immer auch bei den Harnen bemerken, die von mit Rüben gefütterten Meerschweinchen und Kaninchen stammten und die das Vorhandensein von Melanogen vortäuschten.

Ganz andere Resultate lieferte aber die Fällung desselben Harnes mittelst des von MÖRNER empfohlenen Reactivs, des Barytwassers. Es erfolgte ein grauweisser voluminöser Niederschlag. Dieser wurde abfiltrirt, ausgewaschen, dann mit Na_2CO_3 versetzt und erwärmt. Der Farbstoff löste sich allmählich und gab eine dunkelbraune fast schwarze Lösung, die beim Erwärmen mit H_2SO_4 einen voluminösen Melaninniederschlag lieferte. Der letztere zeigte alle characteristischen Eigenschaften der Melanine. Noch 2 Tage nach der Einspritzung zeigte der Harn dieselben Melanogenreactionen. 4 Tage nach der ersten Injection fällt das Kaninchen auf die Seite und ist moribund. Es wird daher geschlachtet. Im Magen zahlreiche hämorrhagische schwarze Stellen auf der Schleimhaut, sowie einzelne linsengrosse Ulcera. Alle Organe sonst normal.

Die Blase enthält etwas Urin, der keine Melanogenreactionen mehr zeigte. Der Kniegelenkknorpel schien macroscopisch etwas verändert zu sein in seiner Farbe. Die microscopische Untersuchung zeigte jedoch, dass die Färbung durch Blutfarbstoff verursacht war. In der Leber, der Niere, den Drüsen und dem Processus vermicularis liessen sich keine Abnormitäten nachweisen. An der Injectionsstelle unter der Haut fand sich eine Menge schwarzen Farbstoffes noch unresorbirt. Es wird in einem Probirglas mit Alcohol gewaschen und dann in Na_2CO_3 zu lösen versucht. Der Farbstoff löste sich darin aber nicht. Die Na_2CO_3-Lösung blieb trotz Erwärmen mit der schwarzen Masse unverändert farblos. Es scheint, als ob der Farbstoff unter der Haut seine ursprüngliche Löslichkeit verliert.

Versuch 7.

Kaninchen, welches subcutan 30 c.c. (in 2 Portionen zu je 15 c.c.) gesättigte Lösung von *humussaurem Natron* bekommen hat, entleert eine geringe Menge von trübem hellgelbem Harn, der alle Melanogenreactionen gab. Die durch verschiedene Oxydationsmittel gewonnenen Niederschläge waren aber nicht so intensiv gefärbt, wie beim Kaninchen, welchem Humusmelanin eingespritzt wurde (Versuch 6). Eiweiss war bei diesem Versuche

nicht vorhanden, dagegen Spuren von Indican. THORMÄHLEN'sche Reaction fiel positiv aus. Die durch HCl, HNO_3 und H_2SO_4 gewonnenen Niederschläge und Filtrate zeigten ganz dasselbe Verhalten gegenüber Aether und Isobutyl-Alcohol, wie im vorigen Versuche. Auch die spectroscopischen Eigenschaften stimmten völlig mit jenen überein. Noch 5 Tage nach der letzten Einspritzung konnte ich mittelst Barytwasser, nachfolgendem Auflösen in Na_2CO_3 und Fällung mit H_2SO_4 einen melanotischen Farbstoff aus dem Harne gewinnen, der alle Eigenschaften der Melanine besass. 2 Wochen später, als durch wiederholt vorgenommene Proben im Harne schon keine Spuren von Melanogen nachzuweisen waren, wird dasselbe Kaninchen zu weiteren Versuchen genommen.

Versuch 8.

Es wird ihm *ins Blut* 50 c.c. *Humusmelaninlösung* (entsprechend 0,527 Humusmelanin) eingespritzt. Die Einspritzung dauerte 1/2 Stunde. 20 Minuten nach dem Losbinden wird das Kaninchen sehr schwach; bald darauf liessen sich geringe Krämpfe constatieren. Um sich zu überzeugen, ob etwa in der Leber oder in der Niere das eingespritzte Melanin noch zu finden ist, wird das Kaninchen nach vorheriger Entblutung getödtet.

Das Blut scheint seine Gerinnungsfähigkeit verloren zu haben; seine Farbe war nicht dunkler, als die des normalen Blutes.

Das Serum giebt weder Melanogen noch Melaninreactionen. Der aus der Blase entnommene Harn war melanogenhaltig. Alle Reactionen mit Oxydationsmitteln wie auch Reductionsmitteln fielen positiv aus. Schon der während der Einspritzung unwillkürlich entleerte Harn zeigte Melanogenreactionen.

Bei der Section wurden keine abnormen Erscheinungen in irgend welchen Organen gefunden. Auch bei den microscopischen Untersuchungen konnte man nirgends Pigmentablagerungen auffinden. 36 gr. der Lebersubstanz von dem Kaninchen wird auf Glycogen und Melanin untersucht.

Nach Kochen und Abscheidung des gekochten Leberbreies durch Filtration fällt aus dem Filtrate nach Zusatz von HCl ein voluminöser dunkelbrauner Farbstoff aus. Nach Abfiltriren wird der Rest mit Kaliumquecksilberjodid versetzt, die Eiweisskörper entfernt und das Filtrat mit Alcohol ausgefällt. Die Leber lieferte 0,1020 Glycogen. Die FEHLING'sche Reaction wie auch die Gährungsprobe fielen mit dem in Zucker umgewandelten Glycogen positiv aus. Die dunkelbraune Substanz, welche sich auf Zusatz von HCl aus dem Dekokt abgeschieden hatte, wird tüchtig ausgewaschen und dann mittelst Pepsin und HCl der künstlichen Verdauung im Brütekasten unterworfen.

Es entstand eine braune Suspension, die nach Zusatz von H_2SO_4 einen braunen Farbstoff ausschied, der alle den Melaninen eigenthümlichen Eigenschaften besass. *Es scheint also die Leber der Ort der Aufstapelung und vielleicht auch der Umwandlung des Melanins in Melanogen zu sein.*

Gleichzeitig wurde auch von einem normalen Kaninchen die Leber zur Bestimmung von Glycogen und eventuellen Humussubstanzen verarbeitet. Mittelst Salzsäure entstand auch in diesem Falle ein dunkelbrauner Niederschlag, der sich aber zu den Melaninreactiven anders verhielt, als die Humussubstanzen. Der Farbstoff lösste sich zwar in Na_2CO_3, aber sehr schwer, und gab eine dunkelbraune Lösung, die sich rasch entfärbte und bei Einwirkung von Schwefelsäure einen grauweisslichen Niederschlag gab. Auch bei Zusatz von Salzsäure entfärbte sich die braune Lösung.

Die Substanz schien Hämatin zu sein oder wenigstens zu enthalten. Und wirklich nach Einwirkung von NaOH, KCN und gelbem Schwefelammon bildete sich Haemochromogen mit seinen 2 characteristischen Absorpionsstreifen im Grünen. Dieselbe Reaction mit dem Farbstoff des Versuchskaninchens, dem das Humusmelanin eingespritzt worden war, angestellt, lieferte kein Haemochromogen. Die Glycogenmenge zeigte bei beiden Kaninchen nur unbedeutende Differenzen.

Versuch 9.

Einem *Hunde* wird 12 gr. *Humussäure* in Form von Casseler-Braun per os eingeführt.

Der enleerte Harn war opalesirend und von grüngelblicher Farbe, wie er gewöhnlich ja beim Hunde vorzukommen pflegt. Er enthielt kein Eiweiss. Wiederholt vorgenommene Proben zeigten keine Spur von Melanogen. Die THORMÄHLEN'sche Reaction fiel dagegen immer positiv aus. Der Koth des Hundes war intensiv schwarz gefärbt. Eine kleine Quantität desselben wird in ein Reagenzglas gebracht, erst mit Wasser, dann mit Alcohol gewaschen und der Filterrückstand in Na_2CO_3 gelöst. Die fast schwarze Lösung gab bei Erwärmen mit Säuren einen flockigen dunkelbraunen Melaninniederschlag. Die Humussäure blieb also bei dem Hunde unresorbirt. Vermutlich besitzen die reducirenden Mikroben des kurzen Hundedarmes nicht genug Reductionskraft, um diese Säure zu entfärben, und die Darmsekrete nicht die Fähigkeit, die Säure zu lösen.

Bekanntlich giebt es jetzt im Handel ein süsses schwarzes Gemisch, welches als *Torfmelasse* bezeichnet wird und das man zeitweise in sehr grossen Mengen zur Pferdefütterung mit verwendet hat. Der uns hier interessierende Bestandtheil dieses Gemisches ist *Humussäure.*

Prof. KOBERT hat sich grosse Mühe gegeben, Kaninchen, Meerschweinchen und Hühner an die freiwillige Aufnahme dieses Gemisches zu gewöhnen; es ist ihm aber nicht gelungen. Harn eines damit längere Zeit gefütterten Pferdes stand uns leider nicht zur Verfügung. Jedenfalls würde, falls überhaupt eine Resorption stattfindet, sich dieser Harn gerade so verhalten, wie der der Kaninchen, welchen humussaures Natron unter die Haut gespritzt worden ist.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich nochmals *der mit Futterrüben gefütterten Kaninchen und Meerschweinchen* Erwähnung thun. Der Harn dieser Tiere war in gewisser Hinsicht dem der mit Subkutaninjectionen von humussaurem Natron behandelten ähnlich, d. h. er dunkelte an der Luft bedeutend nach, und lieferte ebenfalls mit Eisenchlorid einen schwarzen, in Natriumkarbonat löslichen Niederschlag, aber aus demselben liess sich durch Säuren kein Melanin oder ein diesem ähnlicher Körper ausfällen. Mit Barytwasser erhielt ich aus derartigem Harne einen grauweissen Niederschlag. Dieser Niederschlag unterschied sich von den echten Melaninniederschlägen dadurch, dass er sich sehr schwer in Na_2CO_3 löste, und dass die dabei gewonnene dunkelrothe Lösung nach Zusatz von Säuren (HCl, H_2SO_4, HNO_3, CH_3COOH) sich gänzlich und zwar momentan entfärbte und eine gelbliche Farbe annahm. Auch Zusatz von Wasser wirkte auf die Lösung entfärbend. Wie ich schon oben sagte und wie aus diesen Reactionen hervorgeht, handelt es sich hier nicht um Melaninsubstanzen. Manche Autoren behaupten, dass auch *im normalen Harne Humussubstanzen* vorkommen können. Dazu rechnet auch HAMMARSTEN (84) das *Urophäin* von HELLER (85), die *Uromelanine* von PLOSZ (86), von

THUDICHUM (87) und von SCHUNK (88). In auffallender Menge kommen diese Substanzen aber offenbar nur selten vor.

Bei Vergleichuntersuchungen, die ich zwischen Melaninharnen und normalen Menschenharnen und Kaninchenharnen bei Salatfütterung angestellt habe, konnte ich nie ähnliche Reactionen bemerken. Die Eisenchloridniederschläge waren vielmehr immer uncharakteristisch und blieben immer unlöslich in Na_2CO_3. Man muss annehmen, dass solche Huminsubstanzen (im Sinne der genannten Autoren) die den Melaninen den Reactionen nach nahe stehen, nur bei ganz gewissen krankhaften Zuständen im Harne vorkommen. Jedenfalls werden alle dergleichen Harne bei genauer Untersuchung von echten Melanogenharnen leicht zu unterscheiden sein. Als das sicherste Mittel kann die Fällung mit Barytwasser mit nachfolgendem Auflösen in Na_2CO_3 und Ausfällen dieser Lösung mit H_2SO_4 dienen.

Wie aus meinen Versuchen hervorgeht, wird das eingespritzte Melanin ähnlich dem Pigmente bei melanotischen Individuen irgendwo im Körper zu farblosem Melanogen reducirt. Wie früher gesagt wurde, vermuthet Prof. KOBERT, dass die Reduction in der Leber stattfindet.

Um darüber Klarheit zu gewinnen, habe ich Versuche mit *Leberbrei* und Melaninlösungen angestellt. Ich wollte mich davon überzeugen, ob etwa noch nach dem Schlachten frische blutfreie Leberzellen von *Kaninchen* unter einer Oelschicht gelöstes Melanin entfärben können. Der blutfreie mit NaCl gewaschene Leberzellenbrei wird versetzt und bei Blutwärme digeriert mit kleinen Portionen von :

1) Dunkelbraunem *Melaninharn* von Patient I.
2) Schwarzem *Melaninharn* van Patient II.
3) *Melaninlösung*, die aus dem Harne des Patient I wiedergewonnen war.
4) *Melaninlösung*, die aus dem Harne des Patient II wiedergewonnen war.
5) *Melaninlösung*, die aus dem Harne eines Sepiakaninchens dargestellt war.
6) *Hippomelaninlösung*.
7) *Hippomelaninlösung*, aus dem Harne eines Kaninchens.
8) *Sepiamelaninlösung*.
9) *Humusmelaninlösung*.

In der That konnte *eine Entfärbung, wenn auch keine totale*, in den Gemischen mit den Melaninharnen constatirt werden (N° 1 und 2); auch in der Melaninlösung, die aus Menschenharn gewonnen war (N° 3 und 4), konnte man eine geringe Entfärbung bemerken. Die übrigen Melaninlösungen blieben unbeeinflusst.

Ganz *dieselben Resultate* bekam ich in einem zweiten Versuche mit *Leberbrei* (ohne NaCl), der einem an Agglutinationsgifte soeben gestorbenem *Kaninchen* entnommen worden war.

Analoge Versuche wurden dann mit *Leberbrei*, dem zum Auschluss von Bacterienentwicklung *Fluornatrium* zugefügt war (50 gr. Leberbrei + 50 c.c. 1 % NaFl), angestellt. Ausser einer Entfärbung der Melaninharne konnte man hierbei auch eine solche in den aus Melaninharnen der Patienten gewonnenen Melaninlösungen und in der aus dem Harne des Sepiakaninchens bemerken. Eine geringe Entfärbung war auch in der Portion mit Humusmelaninlösung wahrzunehmen. Alle anderen Lösungen blieben ohne Einfluss. Es muss betont werden, dass in diesem Versuche die Probiergläser sammt dem Kontrollgläsern nur 2 Tage im Wasserbade (35°) unter einer Paraffinschicht

standen. *An der Entfärbung haben also Fäulnissbakterien kaum irgend welchen Antheil; dieselbe muss durch Zellenthätigkeit oder Enzymthätigkeit der Leberzellen erklärt werden.*

Da der *Nebenniere*, wie bekannt, eine grosse Rolle bei der Pigmentbildung zugeschrieben wird, schien es mir nicht ohne Interesse zu sein, die Wirkung der Nebennierenzellen auf Melaninlösung zu erforschen. Die Nebenniere eines Kaninchens wurde mit 1 % Fluornatrium zerrieben und zu oben genannten Melaninlösungen zugesetzt. Zwar konnte man auch hier eine geringe Entfärbung bei den Melaninharnen und bei den aus ihnen wiedergewonnenen Melaninlösungen wahrnehmen, doch war die Entfärbung nicht so auffallend, wie es bei dem Leberbrei der Fall war. Auch schien es sich mehr um eine mechanische Niederreissung des Farbstoffes zu handeln. Ich muss also behaupten, *dass die Leberzellen des Kaninchens in weit höherem Grade wirkten als unter sonst gleichen Umstanden die Nebennierenzellen derselben Tierart.* Ganz dieselben Resultate wurden auch mit Leberbrei und Nebennierenbrei eines *Meerschweinchens* erzielt. Wegen Mangel an Material konnten weitere Untersuchungen auf diesem interessanten Gebiete zunächtst nicht vorgenommen werden.

Um sich zu überzeugen, ob nicht etwa auch *Harn* auf das Melanin entfärbend wirken kann, wurden verschiedene Melanine mit normalem Harn gemischt und gleichzeitig dieselben Melanine mit gleichem Volumen Wasser gemischt.

Die dabei erzielten Resultate sind folgende :

MELANIN + HARN	MELANIN + WASSER
1) *Melanin*, welches aus dem Harne der Pat. II gewonnen war, in NH_3 gelöst *entfärbte sich gänzlich.*	1) Dieselbe Melaninlösung mit gleichem Volumen Wasser zeigt auch eine *Entfärbung.*
2) *Hippomelanin* in Pulver löst sich im Harne (nicht gänzlich) mit *hellgelber Farbe.*	2) Im Wasser bleibt das *Hippomelanin* ungelöst und *unverändert.*
3) *Hippomelanin* in conc. H_2SO_4 gelöst *entfärbt* sich nach Zusatz von Harn.	3) es fällt ein schwarzer Niederschlag, das Filtrat wird etwas heller.
4) *Hippomelanin* in Na_2CO_3 gelöst, giebt mit Harn einen dunkelbraunen Niederschlag; das Filtrat ist *gänzlich entfärbt.*	4) Die *Hippomelaninlösung* giebt auch mit Wasser einen Niederschlag, doch bleibt das Filtrat *dunkel* gefärbt.
5) *Sepiamelanin* in Na_2CO_3, ein voluminöser Niederschlag, das Filtrat *hellgelb.*	5) Geringer Niederschlag, die Flüssigkeit über ihm blieb *schwarz.*
6) *Melanin*, aus dem Harne des Sepiakaninchens wiedergewonnen wird durch Zusatz von Harn entfärbt.	6) Sehr geringe Entfärbung.
7) *Humusmelanin*, in Na_2CO_3, Entfärbung.	7) Eine geringe Entfärbung.

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, *scheint auch der Harn auf Melanine eine entfärbende Eigenschaft zu besitzen;* dies muss aber noch viel eingehender studirt werden.

An diese meine auf Warmblüter und deren Organe bezüglichen Versuche möchte ich kurz einige *Injectionsversuche*, die ich bei *Fröschen* angestellt habe, anreihen.

Versuch 1.

Ein *Frosch* bekamm subcutan im Laufe von 3 Tagen 5 c.c. *Tumorenmelanin* (= 0,0015 Melaninpulver). Giftwirkungen waren nicht wahrzunehmen. Trotzdem wird er am 3 Tage todt unter der Glocke gefunden. Der Harn gab immer negative Resultate auf Melanogen. Spontane Verfärbungen der Organe waren weder macroscopisch noch microscopisch zu bemerken mit Ausnahme der Leber, deren Pigmentirung ja aber nicht in Betracht kommen darf, da sie auch ohne Melanineinspritzung oft schwarz ist.

Versuch 2.

Einem Frosche wird subcutan in 3 Séancen 6 c.c. Humusmelaninlösung (= 0,0375 reines Humusmelanin) eingespritzt. Durch wiederholte Proben konnte ich mich überzeugen, dass auch der von diesem Frosche entleerte Harn niemals Melanogenreactionen gab.

Versuch 3.

Den 25. I. spritzte ich einem Frosche 1,5 c.c. *Humusmelanin* unter die Haut.
» 28. I. » » » » 1,5 c.c. » » » »
» 29. I. » » » » 2 c.c. » » » »
» 30. I. » » » » 2 c.c. » » » »
» 31. I. » » » » 3 c.c. » » » »

Trotz einer so verhältnissmässig grossen Menge eingeführten Melanins traten keine Giftwirkungen ein. Der Harn der letzten 2 Tage gab mit Eisenchloridlösung eine geringe Trübung, die sich bei Na_2CO_3-Zusatz nicht löste. Mit HCl gab der Harn einen dunkelgelben Niederschlag, der sich gänzlich in Na_2CO_3 löste, aber durch Säurezusatz nicht wiedergewonnen werden konnte.

Der Frosch wird getödtet : unter der Haut ist nur wenig unresorbirtes Humusmelanin nachzuweisen. Verfärbungen der inneren Organe waren nicht zu constatieren. Auffallend schien mir aber der im Enddarme haftende 1 1/2 centim. lange schwarze Kothpfropfen, der das ganze Darmlumen verstopfte. Der Kothballen wird nach Entfernung des Fettes in Na_2CO_3 gelöst mit tiefbrauner, fast schwarzer Farbe. Bei Zusatz von H_2SO_4 oder CH_3COOH konnte ein voluminöser dunkelbrauner Farbstoff gewonnen werden, der alle chemischen und physikalischen Eigenschaften der Melanine zeigte. Es unterlag keinem Zweifel, dass wir es hier mit *Ausscheidung des eingespritzten Melanins durch die Mund-, Magen- oder Darmschleimhaut zu thun haben.* Ich möchte hier bemerken, dass ich schon in meinen früheren Versuchen, die ich bei Fröschen angestellt habe, eine Dunkelfärbung des Kothes bemerkt hatte; sie wurde aber anfangs von meiner Seite nicht weiter beachtet.

Ganz analoges Verhalten einer eingespritzten Substanz beim Frosch hat schon

früher Samojloff (89) beschrieben; er konnte nämlich subcutan eingespritztes glyzyrrhizinsaures *Silber* im Darme reichlich nachweisen.

Aus demselben Versuchsfrosche (No 3) wurden die Leber und die Muskeln zur *Glycogenbestimmung* verarbeitet und reich an diesem Stoff gefunden. Das aus den Muskeln gewonnene Glycogen betrug 0,0625 gr. auf 7,69 Muskelgewicht, das Leberglycogen, 0,025 gr. auf 0,97 Lebergewicht.

Versuch 4.

Ein Frosch bekam in Intervallen von 24 Stunden 4 Mal je 2 c.c. *Humusmelaninlösung* (zusammen 0,05 Humusmelanin in Substanz) subc. Der Harn war frei von Melanogen. Im Enddarme waren ziemlich grosse Mengen von fast unverändertem Humusmelanin. Irgend welche Giftwirkungen waren beim Leben des Froches nicht wahrzunehmen. In inneren Organen sonst keine Veränderungen. Glycogengehalt der Leber normal.

Versuch 5.

Ein Frosch bekam den 1. II. 2 c.c. *Hippomelaninlösung*.
» » » » 2. II. 2 c.c. »

Gestorben am 3 Tage wegen Oedem. Krämpfe oder Zuckungen waren beim Leben nicht vorhanden. Unter der Haut eine grosse Menge von unresorbirtem Melanin. Harn wurde fast garnicht entleert.

Im Darmcanale schwarzblutige Flüssigkeit, die ein Gemisch von Hämatin und gelöstem Hippomelanin bildete.

Versuch 6.

Einem Frosche wurde 1 c.c. *Sepiamelanin* (= 0,02 Substanz) eingespritzt. Bald nach der Injection traten heftige Krämpfe auf, die ziemlich lange dauerten und erst nach 5—6 Stunden nachliessen. Am nächsten Tage wurde wieder 1 1/2 c.c. Sepiamelaninlösung eingeführt, worauf gleich tetanische Erscheinungen zum Vorschein kamen. Noch am denselben Tage starb der Frosch unter Krämpfen. — Sektion : Unter der Haut viel unresobiertes Pigment. Im Darme eine sehr geringe Menge schwarzer Sepiamelaninlösung. Wegen der Krämpfe war der entleerte Harn mit aus der Injectionsstelle ausgepresstem Melanin verunreinigt und daher unverwertbar.

Versuch 7.

Den 7. II. bekam ein Frosch subcutan 1 c.c. Sepiamelaninlösung.
» 8. II. » » » » 1 1/2 c.c. »

Es traten Krämpfe ein, die dann an Intensität zunahmen, den nächsten Morgen waren sie noch vorhanden. Der Frosch ist sehr oedematös. Am 10. II. wurde wieder demselbem Frosche 1 c.c. Sepiamelaninlösung subcutan eingespritzt. Krämpfe kamen nicht zum Vorschein. Der Frosch entleert eine verhältnissmässig grosse Menge Harn, der weder Melanin noch Melanogen enthält. Am 11/II wird er getödtet. Unter der Haut blieb eine geringe Menge unresorbirten Melanins. In sämmtlichen Organen weder makroskopisch noch mikroskopisch irgend welche Veränderungen. Im Darme, in seinen hinteren Theilen, besonders in parte anali, eine schwarzgrünliche Kothmasse, aus welcher sich Sepiamelanin gewinnen liess. Die Leber wurde zur Glycogenbestimmung verwendet, aber keins darin gefunden.

Ich fasse zum Schluss die Ergebnisse dieses dritten Abschnittes meiner Arbeit zusammen :

1. Der Organismus reduciert die subkutan eingespritzten schwarzen Lösungen von Tumormelanin, Harnmelanin und Hippomelanin und macht dadurch diese Substanzen unsichtbar, so dass das Mikroskop dieselben nirgends im Organismus kalt- und warmblütiger Tiere (Kaninchen, Frösche) nachweisen kann.

2. Einer der Orte dieser Reduction und wohl der hauptsächlichste ist die Leber. Dieser kommt für Harnmelanin noch post mortem und bei Ausschluss der Fäulniss solche Reductionswirkung zu. Aber selbst der Harn ist nicht ganz ohne solche Reductionskraft.

3. Die in der käuflichen Sepia enthaltene schwarze Sepiasäure und die im Humus und im Torf enthaltene schwarze Humussäure verhalten sich als Lösungen der Natriumsalze eingespritzt den Melaninen physiologisch-chemisch analog, d. h. sie werden ebenfalls nach subkutaner oder intravenöser Einspritzung entfärbt und von Kaninchen im Harn ausgeschieden.

4. Bei innerer Darreichung am Hund scheinen unsere Stoffe schwer oder gar nicht resorbiert zu werden. Bei Pferden wird die Darreichung der Humussäure ja im Grossen in Form der Torfmelassefütterung geübt, dürfte aber auch bei diesen Tieren wohl kaum eine merkliche Resorption der Humussäure zur Folge haben.

5. Beim Frosch werden die genannten Stoffe nach der Subkutaneinspritzung auf noch unerforschte Weise unreduciert in den Intestinaltraktus geschafft und erscheinen als schwarze Massen im Kot, während der Harn meist nichts davon enthält.

6. Pharmakologisch verursacht das sepiasaure Natrium bei Fröschen Krämpfe. Die übrigen Substanzen machen nach Einspritzung unter die Haut bei Kalt- und Warmblütern keine Krämpfe und sind in mässigen Dosen ungiftig, können aber bei grossen Dosen störend wirken und sogar unter Schwächeerscheinungen tödten. Wie weit daran die reichlichen Mengen von Natriumkarbonat bzw. Sesquikarbonat beteiligt sind, welche zur Lösung der Farbstoffe erforderlich sind, bleibt unentschieden.

7. Glykogenschwund in der Leber ist keineswegs eine regelmässige Folge der Einspritzung der *Melanine*.

IV.

Zu den Melaninarten, welche noch am allerwenigsten bekannt sind, gehört das *Malariamelanin*. Erst nach Abschluss dieser meiner Arbeit

erschien darüber eine mit zahlreichen Abbildungen versehene Arbeit von JAMES EWING in New York. Da dieselbe den meisten deutschen Lesern nicht zugängig sein dürfte, hoffe ich, dass einige Abbildungen, welche ich selbst zu liefern im Stande bin, gern entgegengenommen werden. Sie beziehen sich auf einen Fall, welcher im Hamburger Hafenkrankenhause zur Sektion kam und zu welchem Herr Physikus NOCHT das Sektionsprotokoll nebst einigen Organstücken Herrn Professor KOBERT gütigst zur Verfügung stellte. Leider reichten die Organstücke zu chemischen Untersuchungen nicht hin. Ich kann daher nur mikroskopische hier bringen.

Ich lasse zunächst das Sektionsprotokoll folgen.

« *26 October 1900.* — Obduction, 11 U. Vormittags. Obducent : Dr NOCHT. — ERNST GROHMANN, Passagier vom S. S. « Belgravia », H. A. P. A. G.

» Mittelgrosser kräft. männl. Körper, Fettpolster leidlich erhalten, Totenstarre gelöst; spärl., bes. links blasse Totenflecke an den abhängigen Teilen des Rumpfes. Keine Oedeme. Nasenspitze graublau verfärbt (beg. Gangraen), an der r. Seite eine ca. 1 centim. lange Wunde mit glatten Rändern, in der linken Leistenbeuge eine bis auf die Gefässe reichende Schnittwunde (postmortal).

» Sclerae von leicht gelblicher Verfärbung, Herz von der Grösse der Faust der Leiche, Pericardialblätter glatt, beginnende Fäulniss der Muskulatur, diese braungelb, schlaff, keine Arteriosklerose. Pleurahöhlen frei, kein Erguss, Pleurablätter glatt. Lungen auf der Schnittfläche auffallend schmutzigbraun verfärbt, nirgends pneum. Herde, reichlich ödematöse Schnittflächen, hintern Partien etwas blutreicher, Trachea und grössern Bronchien mit spärl. hämorrhag. Schleim, Bronchialdrüsen nicht vergrössert.

» Bauchhöhle : auffallend schmutzig graue Verfärbung des zieml. fettreichen grossen Netzes. Milz enorm vergrössert, weich, zerfliesslich, 910 gr. etwa. Auf Druck knisternd, Emphysem (Fäulnisserscheinung), Pulpa breiig zerfliessend, schwarzbraun, ohne erkennbare Structur. Darmserosa überall glatt und spiegelnd, Darm mittelvoll, z. Zt. etwas durch Meteorismus gebläht, Mesenterialdrüsen nicht vergrössert, Situs normal. Kein abnormer Inhalt in der Bauchhöhle. B. Niere von entsprechender Grösse, Fettkapsel erhalten, Fett ebenfalls von schmutzig grauer Farbe, Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt, Rinde nicht verbreitert oder überquellend, Zeichnung deutlich; wiegt 140 gr. Farbe blassgelb-braun, anämisch.

» In der Harnblase ca. 150 c.c. leicht getrübten goldgelben Harnes,

Prostata, Samenbläschen v. B. Im Rectum reichlich goldgelber Milchkot. Schleimhaut überall glatt, speciell ohne Ulcerationen.

» Leber von etwas derber Consistenz, glatter Oberfläche, Farbe : grauviolett mit einem Stich ins bräunliche; Consistenz vermehrt, Acini durch die Kapsel deutlich durchscheinend. Auf der Schnittfläche die Zeichnung verwischt, fast grauschwarz; von der Schnittfläche fliest ebenfalls spärliches wässeriges Blut ab. Leberhilus frei. Im Magen etwas mit Fetttropfen untermischte Flüssigkeit. Magenschleimhaut leicht warzig verdickt, schiefriggrau, desgl. der Anfangsteil des Duodenums. Stellenweise ist die Schleimhaut direct schwarz. Gallenwege frei. In der Gegend des Cœcum sind die PEYER'schen Plaques schiefrig verfärbt, vereinzelte hirsekorngrosse blasse Follikel deutlich hervortretend, nirgends Ulcerationen. Genitalien normal.

» Leistendrüsen, Schenkelgefässe frei.

» Schädelgefässe blutreich v. B. Im Sinus longitud. ein blasses Gerinnsel. Geringes Oedem der weichen Häute; letztere erscheinen bei der bestehenden Blutarmut auffallend injicirt, auch die kleinen Gefässe deutlich hervortretend, Farbe der Gyri vielleicht eine Spur grauer als gewöhnlich. Gefässe zart. Dura der Basis überall intact. Nerven an den Austrittsstellen und Sinus ohne Veränderungen.

» Auf der Schnittfläche Hirnsubstanz zieml. trocken, besetzt mit spärl. blassen Blutpunkten.

» Zeichnung der gr. Ganglien und des Kleinhirns ohne Besonderheiten.

» Geringer Soorbelag des Rachens, Schleimhaut sonst blass; Tonsillen schiefrig, mit Krypten versehen; Thyreoidea nicht vergrössert, blass, derb.

» Das Mark des Oberschenkels in gleicher Weise verfärbt wie das Fettpolster.

» An den übrigen Organen nichts abnormes.

» **Mikroskop.** : im Lungenblut massenhaft braunschwarzes Pigment, z. T. in grossen zusammengelagerten Schollen. Blut des r. Sinus transversus enthält Parasiten, welche z. T. in den weissen Bltkp. liegen, aber auch in roten.

» *Anatomische Diagnose :* MALARIA.

» Beginnende Fäulniss, dilatiertes schlaffes Herz. Geringes Lungenödem.

» Hochgradige Anämie aller Organe. Hochgradiger Milztumor. (Im Blut Malariaparasiten.) Geringe Induration der Leber.

» Schiefrige Pigmentierung der PEYER'schen Plaques u. geringe Schwellung einzelner Follikel.

» Geringes Oedem der weichen Hirnhäute, Hyperämie derselben. »

Bei der Seltenheit so schwerer Fälle in Deutschland war eine mikroskopische Prüfung und Veröffentlichung der Befunde sehr wünschenswert.

Ich bin Herrn Prof. KOBERT für Ueberlassung der Präparate und der durch Vermittlung von Prof. KRETZ in Wien angefertigten Zeichnungen sehr verbunden.

Die Beschreibung der Figuren der Doppeltafel ist kurz folgende.

Fig. 1. Vergr. 40 fach. *Leber.* Die längsgetroffene Centralvene zeigt in den Leberzellen ihrer Umgebung eine feine hellgelbliche Pigmentierung, welche gegen die Peripherie zu rasch abnimmt und etwa von der Mitte des Acinus nach aussen vollständig fehlt. Die Kapillarwände zwischen den Leberzellbalken sind vom Centrum gegen die Peripherie des Acinus zunehmend mit einer reichlichen dunkelbraunen bis schwarzen Pigmentierung versehen. Dieselbe ist namentlich an den Kommunikationsstellen der Kapillaren intensiver und schwankt in der Grösse der rundlichen und eckigen Granula vom kleinsten sichtbaren Körnchen bis zu solchen von der Grösse eines halben roten Blutkörperchens. Das Bindegewebe der Capsula Glissoni um den schräg durchschnittenen Pfortaderast und die Leberarterie mit 2 Gallengängen ist frei von Pigment. — Benutzt wurde Zeiss Apochr. 16 mm., Komp. Okul. 4.

Fig. 2. Zwei *Leberkapillaren* aus dem Acinus, etwa an der Grenze zwischen centralem und mittlerem Drittel. Vergr. 400 fach linear. Die Pigmentierung ist bei offenem Abbé gezeichnet; die Zellgrenzen sind bei mittlerer Blende eingetragen. Im Centrum des Balkens verläuft eine schmale Strasse des gleichmässig feinkörnigen gelben Pigmentes. Die Leberzellen sind sonst frei von Pigment. Die Gefässendothelien sind Kupfersche Zellen, deren Kerne etwas vermehrt sind. Sie zeigen im Detail die Anhäufung des tiefschwarzen Pigmentes. Ob in den Erythrocyten Pigment enthalten sei, konnte weder an dieser noch an anderer Stelle des Leberschnittes mit Sicherheit entschieden werden. Einzelne der feinen Pigmentkörnchen, wie z. B. in der linken unteren Ecke des Schnittes, scheinen für das vereinzelte Vorkommen von Teilungsformen der Plasmodien in einem halb aufgelösten Blutkörperchen zu sprechen. — Zeiss Apochr. Immersion. Okul. 4.

Fig. 3. *Niere,* Grenze einer Columna Bertini, Vergr. 150 linear. Das Epithel der Harnkanälchen ist teilweise stärker verquollen, jedoch frei von Pigment; ebenso das Epithel der BOWMAN'schen Kapseln. Dagegen

ist in dem Kapillargefässnetz reichliche Anhäufung eines braunschwarzen teils gröber teils feiner granulierten Pigmentes, das sich namentlich in den Kapillaren des Glomerulus und zwar meist in feinkörniger Form findet. An einer kleinen Arterie im Schnitt ist das Endothel abgelöst und mit seinem Pigmente in das Gefässlumen verworfen. An den spärlichen Blutkörperchen im Schnitte liessen sich ähnlich wie in der Leber endoglobuläre Parasiten nicht mit Sicherheit nachweisen. — Zeiss B. Okul. 4, Tub. 16 centim.

Fig. 4. *Milz.* Vergr. 150 linear. In den Anhäufungen der adenoiden Substanz und im Pulpagewebe finden sich unregelmässig verteilt grössere Anhäufungen eines mehr grobkörnigen schwarzbraunen Pigmentes; daneben vorwiegend in der Pulpa und sehr spärlich in den Follikeln ein ganz feinkörniges, nur wenig und stellenweise agglomeriertes Pigment in ziemlich reichlicher Menge in den Parenchymzellen. Die roten Blutkörperchen (auch bei starker Vergrösserung nur schwer abgrenzbar) enthalten in vereinzelten Exemplaren feinkörnige centrale Pigmenthäufchen (Teilungsformen der Plasmodien). — Zeiss B. Okul. 4. Tub. 16 centim.

Fig. 5. *Kleinhirn.* Grenze des Markes gegen die Rinde im Cerebellum. Vergr. 500 linear. Das Parenchym frei von Pigment. Die Kapillarendothelien stellenweise mit körnig braunem schwarzem Pigment beladen, zumeist frei von Pigment. Das Blut in den Kapillaren enthält im Gegensatz zu den andern Organen grosse Mengen von etwas gequollenen und blassen Erythrocyten, die in der Mitte eine kleine Menge eines sehr feinkörnigen Pigmentes enthalten. Nach der Anordnung des Pigmentes kann es sich nur um Teilungsformen (Rosetten) von endoglobulären Parasiten handeln; eine Färbung des Plasmodiumkörpers gelang nicht (Alkoholhärtung).

Fig. 6. *Grosshirn,* eine beliebig herausgegriffene Stelle. Vergr. 240 linear. Ganz analoge Verhältnisse wie bei Fig. 5, nur ist infolge der schwächeren Vergrösserung eine grössere Stelle sichtbar. Man sieht, dass auch hier die eigentliche Hirnsubstanz frei ist, während die Kapillaren die charakteristische schwarze Punktierung zeigen. — Zeiss B, Okul. 2, Tub. 16 centim.

Die wenigen chemischen Versuche, welche ich mit den Organstücken anzustellen in der Lage war, zeigen, dass das Malariamelanin sich nach derselben Methode wie das Tumorenmelanin gewinnen lässt, und dass es eisenhaltig ist.

Die weitere hochinteressante Frage, ob es giftig ist, werde ich erst, wenn unserem Institute mehr Material zur Verfügung steht, beantworten können.

Literatur.

(1) LUBARSCH : *Ergebnisse der allgemeinen pathologischen Morphologie und Physiologie des Menschen und der Tiere.* LUBARSCH und OSTERTAG, 1894, II, p. 166.

(2) NEUMANN : Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. XIV, p. 64

(3) LANGHANS : Virchow's Archiv, Bd. 120, p. 29.

(4) ROSENFELD : *Zur Lehre von der Fettwanderung.* Vereinsbeilage der Deutsch. med. Wochenschr., 1900, N° 75, p. 272.

(5) DESGREZ et BOUCHARD: *Zur Kenntniss der Ausnutzung der Fette im Organismus.* Sitzung in Paris, 25 Juli 1900.

(6) LUBARSCH : *Ergebnisse der allgem. pathol. Morph. und Physiol. u. s. w*,, 1896, II.

(7) E. BRÜCKE : *Eine neue Methode Dextrin und Glycogen aus thierischen Flüssigkeiten und Geweben auszuscheiden, etc.*

(8) W. KISTIATOWSKI : *Eine neue Art, Glycogen aus der Leber und den Muskeln erwachsener Tiere und Embryonen abzuscheiden, u. s. w.* Ref, Physiologiste Russe. Vol. I, N° 12-14, 1900.

(9) E. SALKOWSKI : Practicum der physiolog. und path. Chemie, 1893.

(10) R. KÜLZ : Zeitschrift für Biologie. Bd. 22, p. 191.

(11) EHRLICH : In C. v. KAHLDEN's Technik der histol. Untersuchung pathol. anatom. Präparate, III. Auflage, Jena, 1893, p. 50.

(12) E. PFLÜGER : Arch. f. die ges. Physiologie, Bd. 75, 1898, p. 120, Bd. 76, 1898, p. 1; Bd. 80, p. 351 u. 527; Bd. 81, p. 1 u. 373; Bd. 82, p. 528.

(13) E. PFLÜGER : Zeitschr. für analyt. Chemie, 1900, H. 3, p. 195.

(14) J. NERKING : *Neue Glycogenbestimmungsmethode und über den Einfluss längeren Kochens auf Glycogen.* Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. 76, 1898, p. 531; Bd. 77, p. 531; Bd. 88, 1901, p. 1.

(15) A. GAUTIER : Comptes rendus de l'acad. des sc. T. 129, p. 701.

(16) E. LIPPMANN : *Die Chemie der Zuckerarten.* Braunschweig, 1895.

(17) NEUMEISTER : Lehrbuch der physiol. Chemie, Jena, 1897.

(18) B. TOLLENS : Kurzes Handbuch der Kohlenhydrate, 1888.

(19) HEINTZ : Virchow's Archiv, III, p. 477.

(20) BERDEZ und NENCKI : Arch. f. experim. Path., XX, p. 43.

(21) SIEBER : Arch. f. experim. Path. XX, p. 362.

(22) MÖRNER : Zeitschr. f, physiolog. Chemie, 1887, Bd. 11, p. 66.

(23) BRANDL und PFEIFFER : Separatabdruck an der Zeitschr. f. Biologie, 1886-87

(24) SCHMIEDEBERG : Arch. f. experim. Path. und Pharmak., 39, 1-84, 1897.

(25) R. KOBERT : Wiener Klinik, 1901, Heft 4.

(26) CHITTENDEN und ALBRO : Americ. Journ., Physiol., 2, 291.

(27) MIURA : Virchow's Archiv, 107, 250-259.

(28) WALLACH : Virchow's Archiv, 107, p. 250.

(29) JOHN C. ABEL und W. S. DAVIS : Journ. Expt. Medicin, 1. 362.

(30) K. MAYS : Ref. Jahresb. f. th. Chemie, 1880, Bd. 9, p. 260.

(31) E. HIRSCHFELD : Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1889, Bd. 13, S. 407.

(32) CORSWELL : *Illustrations of the elementary forms of diseases.* Lond., 1838.

(33) RIBBERT : Lehrbuch der pathol. Histolog., S. 137-142.

(34) LÜCKE : Deutsch. Zeitschr. f. Chir., 1873, II, 199.

(35) A. TAMM : *Ueber einen Fall von multiplem Melanosarkom.* Dissertation Erlangen, 1898.
(36) TREVES : *Darmobstruction, ihre Arten, sowie ihre Pathol., Diagnose und Therapie.* Deutsch von POLLACK, 1888, p. 310.
(37) UNNA : Virchow's Archiv, Bd. CXLIII, p. 224.
(38) DELBANCO : Monatschr. f. prakt. Dermatologie, Bd. XXII. 1896.
(39) KROMAYER : Dermatol. Zeitschr., 1896, p. 263.
(40) BAUER : Virchow's Archiv, Bd. CXLII.
(41) LUBARSCH : *Ergebn. der allgem. path. Morph. u. s. w.*. 1895, II, p. 585.
(42) LEHMANN : Handbuch der physiol. Chemie, p. 166.
(43) VIRCHOW : *Die krankhaften Geschwülste.* II, p. 119, 273.
(44) PUTIATA-KERSCHBAUMER : *Das Sarcom des Auges.* Wiesbaden, 1900.
(45) LATSCHENBERGER : Ref. Jahresb. f. Th.-Chemie, 1888, Bd. 18, p. 57.
(46) F. HOPPE-SEYLER : Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1891, Bd. 15, p. 179.
(47) KUNKEL : Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 5, S. 422-426.
(48) H. LANDOLT : Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1899, Bd. 28, p. 192.
(49) JOHN S. ABEL : Ref. Jahresb. f. Th.-Chemie, 1890, Bd. 20.
(50) SCHERL : Arch. f. Ophthalmologie, 1893, XXXIX, p. 130.
(51) N. CYBULSKI : Lehrbuch der Physiologie (polnisch), 1895, Bd. I, p. 37.
(52) EHRMANN : Bibliotheca med. Abth. D, II, H. 6, 1896.
(53) JARISCH : Arch. f. Dermat. und Syphilis, 1892, H. 2.
(54) KLEMENSIEWICZ : Real-Encyklop. d. ges. Heilkunde, III. Aufl. 1896, X, p. 64
(55) MULDER : Journal f. prakt. Chemie, 1890, XXI, p. 343.
(56) NENCKI : Bericht d. Deutsch. chem. Ges., 1895, p. 566.
(57) ROSENFELD : Zeitschr. f. physiol. Chemie, XXIV, p. 413.
(58) STADELMANN : Zeitschr. f. Biologie, 1890, XXVI, p. 491.
(59) H. BORNTRÄGER : Oesterreich. Chemik. Ztg., 1900, N° 21, p. 516.
(60) EISELT : Prager Vierteljahrschr., LXX, p. 107 und LXXVI, p. 46.
(61) GANGHOFFNER und PRIBRAM : Ref. Jahr. f. Th.-Chemie, 1876, Bd. 6, p. 165.
(62) ZELLER : Langenbeck's Archiv, 29-2.
(63) S. POLLACK : Orvosi hetilap., 1889, N° 38-40 und Wien. med. Woch., 1889, N° 39, 40, 41.
(64) H. SENATOR : Charité-Annalen, 1890, Bd. XV u. Wien. klin. Woch., 1891, N° 29.
(65) R. v. JAKSCH : Zeitschr. f physiolog. Chemie, 1889, Bd. 13.
(66) SETTI : Arch. ital. di clin., 1897, XXXVI, p. 672.
(67) STOKVIS : Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde, 1899, deel II, nr 3.
(68) ROSENBACH : Taschenbuch d. med. kl. Diagnostik von Dr SEIFERT u. Dr MÜLLER, 9. Aufl., Wiesbaden, p. 93.
(69) KRUKENBERG u SALKOWSKI : Jahresb. f. Th.-Chemie, Bd. 14, S. 60.
(70) DRESCHFELD : Brit. med. Journal, 1887.
(71) J. THORMÄHLEN : Jahresb. f. Th.-Chemie, Bd. 17, S. 445.
(72) VIRCHOW : Virchow's Archiv, Bd. XXXVII, p. 212.
(73) HANSEMANN : Berlin. klin. Wochensch., 1892, p. 660.
(74) HECKER und WOLF : Dresdener Stadtkr.-Festschr., 1900.
(75) NEPVEU : Gaz. méd. de Paris, 1874, p. 559.
(76) EBERTH : Virchow's Archiv, LVIII, p. 58.

(77) NYSTRÖM : Upsala Läkare for förn. VIII, p. 491.
(78) W. JONES : Americ. Journ. Physiol., 2, 380-393.
(79) SENATOR : Charité-Annalen, Jahr. XV, 1891.
(80) ROSENFELD : Archiv. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. XLV, 1900, S. 54.
(81) DESFOSSES et VARIOT : Ref. Jahresb. f. Th.-Chemie, 1881, Bd. XI, p. 374.
(82) NENCKI und SIEBER : Arch. f. experim. Pathol. und Pharmak., 1888, 21, 17-26.
(83) GIROD : Maly's Jahresber. f. Thierchemie, 1881, XI, p. 375.
(84) HAMMARSTEN : Lehrb. der physiol. Chem., III. Aufl. 1895, p. 451.
(85) HELLER : Heller's Archiv (2), Bd. 1.
(86) PLOSZ : Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. VIII.
(87) THUDICHUM : Brit. Med. Journal, vol. CCI, 1864.
(88) SCHUNK : S. Huppert-Neubauer, p. 338.
(89) SAMOJLOFF : Arbeiten des Pharmak. Instit. zu Dorpat. Herausgegeben von Prof. R. KOBERT, Bd. IX, 1893, p. 45.
(90) KURAJEFF D. : Ref. Jahr. f. Th.-Chemie, 1899, Bd. 29, p. 59.
(91) J. EWING : *Contribution to the pathological anatomy of malarial fever*. The Journal of exp. Medicine, vol. VI, 1902, Nr 2, p. 119 (with 6 plates).
(92) PFLÜGER's ausführliche Glykogenarbeit lag bei der Abfassung der vorstehenden Arbeit mir noch nicht vor und ist daher unberücksichtigt geblieben.

Zum Schlusse meiner Arbeit halte ich es für eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. KOBERT, auf dessen Vorschlag und in dessen Institute diese Arbeit entstand, meinen besten Dank auszusprechen.

1.

5.

6.

..itz gez

Lith Anst. v E A Funke Leipzig

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

Modifications de la toxicité de certains poisons par addition de substances solubles non toxiques

PAR

EDMOND LESNÉ & CH. RICHET, FILS.

CHARLES RICHET et TOULOUSE ont démontré expérimentalement et ont vérifié cliniquement, que l'hypochloruration augmente l'action thérapeutique du bromure de sodium ou de potassium.

De nombreux cliniciens, BALINT et RUMPF en Allemagne, CAPPELLETI et D'ORMÉA en Italie, DÉJERINE et BRISSAUD en France, sont venus confirmer ces faits dans le traitement de l'épilepsie plus particulièrement.

Nous avons abordé la question à un autre point de vue(1).

Par deux méthodes expérimentales, l'ingestion et l'injection, nous nous sommes appliqués à rechercher quelles modifications la présence de substances solubles pouvait apporter à l'action de divers poisons.

I. — Ingestion.

A) KBr et NaCl.

Quelques expériences faites avec KBr nous ont montré, fait déjà vu par CH. RICHET et TOULOUSE(2), que le chlorure de sodium diminuait la toxicité du bromure.

(1) C.-R. de la Soc. de Biol., 27 mars, 15 mai 1903.

(2) C.-R. Acad. des Sciences, 20 nov. 1899.

Un chien prend dans ses aliments (sucre, lait et farine) 0,20 gr. de KBr par kilogr. et par jour. Il meurt le 23e jour.

Ce même 23e jour un chien qui prenait une dose égale de KBr est mourant. Il est atteint de kératite, il a perdu 1/5e de son poids. On supprime le bromure qu'on remplace par du NaCl. L'animal se trouve rétabli au bout de quelques jours.

Un troisième chien reçoit la même dose de KBr; mais en plus 0,60 gr. de NaCl par kilogramme et par jour; le 23me jour la santé de cet animal n'était pas altérée. Il n'avait perdu que 1/20e de son poids.

B) KI et NaCl.

Deux chiens ingèrent quotidiennement 0,30 gr. de KI par kilogr., ils meurent, le premier au bout de 15 jours, le second au bout de 52 jours.

Deux autres chiens, prenant dans leurs aliments une dose équivalente de KI, étaient encore vivants le 52me jour, mais ils avaient ingéré en outre par kilogramme et par jour 0,60 gr. de NaCl [1].

Voici la courbe de leurs poids (sans les oscillations quotidiennes), courbe que l'on peut considérer comme le reflet de leur santé générale.

Figure 1. A la ligne des *x* les jours; les poids à la ligne des *y*.

C) KI et AZO_3Na.

Nous avons voulu nous rendre compte de l'influence de l'azotate de soude, 0,60 gr. par kilogramme et par jour. Les résultats sont difficiles à interpréter, les chiens se refusant à absorber le mélange; le seul animal qui ait pu tolérer ce régime alimentaire est mort le 19e jour.

(1) Depuis longtemps on conseille empiriquement, aux malades prenant de l'iodure de K, le régime lacté; la médication est ainsi plus efficace, ce qui peut fort bien tenir à la diète chlorurée produite par cette alimentation; l'hypochloruration augmenterait le pouvoir thérapeutique de l'iodure de potassium, comme elle augmente son pouvoir toxique.

II. — Injections intraveineuses.

Quels que probants qu'aient été ces résultats, la méthode des injections, et particulièrement des injections intraveineuses, nous a donné des conclusions plus intéressantes :

L'addition de substances solubles non toxiques modifie la toxicité de tel ou tel poison injecté dans la circulation.

A) KI et NaCl.

En effet, 10 expériences (exp. I à X), faites sur le chien avec des solutions d'iodure de potassium à 3, 4 et 5 %, à la vitesse de 0,5 c.c. par kilogr. et par minute, nous ont donné les résultats suivants (1) :

TOXICITÉ DE KI PAR KILOGR.

0,12 gr. (exp. 1)
0,20 »
0,23 »
0,25 »
0,27 »
0,35 »
0,44 »
0,45 »
0,51 »
0,54 »

Soit une toxicité moyenne de 0,33 gr.

En ajoutant à la solution iodurée du NaCl (au titre de 140 gr. par litre en moyenne), nous avons obtenu les chiffres suivants (exp. XI à XVI) :

TOXICITÉ DE KI PAR KILOGR.

1 gr.
1,05 »
1,05 »
1,10 »
1,25 »
1,45 »

Soit une toxicité moyenne de 1,15 gr. par kilogr. (2)

Pour éviter la diurèse, qu'on pourrait à la rigueur incriminer, nous avons expérimenté le plus souvent sur des chiens dont les pédicules

---

(1) Vu le faible volume de solution injecté par suite de sa forte toxicité, nous n'avons pas tenu compte de l'osmo-nocivité.

(2) Ce chiffre indique bien la toxicité de l'iodure, et non pas, comme on pourrait peut-être le supposer, celle du NaCl, puisque d'après BOUCHARD et TAPRET la toxicité de ce dernier corps est de 5,17 gr. par kilogr., chiffre que nous n'avons jamais atteint.

rénaux avaient été liés. Cette intervention n'a nullement modifié les résultats.

Par une méthode mixte nous avons nourri deux chiens, l'un avec un grand excès de sel pendant 5 jours, l'autre avec une quantité moindre pendant un laps de trois semaines; nous leur avons ensuite injecté dans les mêmes conditions de l'iodure de potassium, le premier est mort à 0,87 gr., le second à 0,94 gr. (Expériences XVII et XVIII.)

B) KI ET SUCRES.

Ces résultats (affaiblissement du pouvoir toxique) ne sont pas particuliers au NaCl, bien qu'avec ce corps les différences de toxicité soient plus considérables.

En effet, à des solutions d'iodure de K à 3 % nous avons ajouté par litre 125 gr. de lactose ou de glucose, 250 gr. de saccharose, c'est-à-dire environ quatre molécules de substance non toxique pour une molécule de substance toxique.

Les résultats sont les suivants (expériences XIX à XXVIII) :

	TOXICITÉ DE KI PAR KILOGR.	
Glycose	0,07 gr. (exp. XIX)	Moyenne : 0,44 gr. par kilogr.
	0,30 »	
	0,50 »	
	0,90 »	
Lactose	0,45 gr.	Moyenne : 0,52 gr. par kilogr.
	0,52 »	
	0,60 »	
Saccharose	0,45 gr.	Moyenne : 0,63 gr. par kilogr.
	0,45 »	
	0,99 »	

Nous avons soumis un chien à une alimentation comprenant 400 gr. de saccharose par jour pendant dix jours. Pour ce chien devenu glycosurique, l'injection étant toujours faite dans les mêmes conditions, la dose toxique de KI a été de 0,75 gr. (Expérience XXIX.)

C) KI ET URÉE.

Avec l'urée à 6 %, c'est-à-dire environ 5 molécules d'urée pour une molécule d'iodure de potassium, quatre expériences (XXX à XXXIII) nous ont donné les résultats suivants :

DOSE TOXIQUE DE KI PAR KILOGR.
0,15 gr. (exp. XXX)
0,53 »
0,60 »

Soit une moyenne de 0,57 gr. par kilogr.

Mais les doses toxiques très faibles, constatées dans les expériences I, XIX et XXX, sont dues sans doute à des causes accidentelles, comme il s'en produit parfois quand on injecte dans la circulation des substances toxiques du cœur, de sorte que nous pouvons légitimement éliminer de nos moyennes les chiffres aberrants de 0,07, de 0,12, de 0,15, ce qui nous permet de donner le tableau suivant :

NOMBRE D'EXPÉRIENCES		CONDITIONS DE L'EXPÉRIENCE	POIDS DE KI en gr. par kilogramme de chien	
sans correct.	avec correct.		sans correct.	avec correct.
X	IX	KI seul	0,33	0,35
VI		KI avec NaCl (9 molécules) . .	1,15	
IV	III	» avec urée (5 molécules) . .	0,57	0,71
IV	III	» » glycose (4 molécules) .	0,44	0,57
III		» » saccharose (4 molécules)	0,60	
III		» » lactose (4 molécules) .	0,52	
XIV	XIII	Moyenne pour l'urée et les sucres	0,55	0,62

Toutes ces substances solubles diminuent donc la toxicité de l'iodure de potassium, quand elles sont injectées dans les veines en même temps que lui.

D) Chlorhydrate d'ammoniaque et chlorure de sodium.

Mais l'iodure de potassium n'est pas le seul poison sur lequel agit le chlorure de sodium. Il s'agit là d'une propriété plus générale que nous avons appliquée à d'autres substances toxiques.

Le chlorhydrate d'ammoniaque (expériences XXXIV et XXXV) dont la toxicité intraveineuse est de 0,25 gr. n'est plus toxique qu'à 0,45, quand on ajoute du NaCl dans la proportion de 6 %.

E) Cocaïne et chlorure de sodium.

Le chlorhydrate de cocaïne fournit des résultats plus intéressants. Ce n'est pas seulement la dose toxique qui varie, c'est encore le mode de réaction de l'animal en expérience.

	Dose convulsive par kilogr.	Dose mortelle par kilogr.
Cocaïne sans NaCl. Solution à 1,5 %	0,009 gr.	0,038 gr.
	0,018 »	0,036 »
Coc. avec NaCl. Solution à 1,5 %; NaCl 6 %	0,06 gr.	0,09 gr.
	0,018 »	0,06 »

Dans les deux cas où la cocaïne a été injectée en solution chlorurée, il s'est produit après quelques convulsions une période de sédation remarquable.

La dose mortelle de cocaïne, quand NaCl a été injecté en même temps, a donc été, en moyenne, de 0,075 gr., elle a été pour la cocaïne pure de 0,037, soit précisément la moitié.

III. — Injection sous-cutanée.

SULFATE DE STRYCHNINE ET NaCl.

Il était intéressant de voir si l'injection sous-cutanée donnait les mêmes résultats que l'injection intraveineuse.

Nous avons expérimenté avec du sulfate de strychnine sur la souris, animal réactif par excellence de cet alcaloide. Chaque souris a reçu 0,00025 gr. de strychnine, soit la dose sûrement mortelle pour une souris de 18 gr. au bout d'environ en 3′ 45″.

Après avoir ajouté, pour un certain nombre d'expériences, à la solution de strychnine du NaCl en proportions variables, les résultats ont été modifiés comme l'indiquent le tableau, et mieux encore le graphique suivant :

Titre de la solution de NaCl	Temps écoulé entre l'injection et la mort
0 (témoin)	3′ 45″
3 °/o	2′ 20″
6 °/o	2′ 10″
12 °/o	3′
20 °/o	4′ 45″
30 °/o	5′ 20″

6′
5′
4′
3′
2′
1′
3 6 12 20 30

Figure 2. Les doses de NaCl à la ligne des x. Les temps à la ligne des y.

Il faut donc employer une forte dose de NaCl pour diminuer la toxicité de la strychnine.

Nous avons étudié alors les injections sous-cutanées par une autre méthode.

Nous avons, 30 minutes avant l'injection de la strychnine, injecté 1/2 c.c. de la solution salée. Voilà les résultats :

Titre de la sol. salée injectée antérieurem.	Temps de la mort
0 (témoin)	3' 45''
3 %	4' 25''
6 %	6'
9 %	7' 25''

Il est à remarquer que dans ce cas les souris, celles du moins qui avaient reçu une forte quantité de sel, ne succombent pas à la première crise convulsive, contrairement à ce qui se passe habituellement avec cette dose de poison.

L'injection d'eau salée à 3 ou 6 %, 3 heures auparavant, n'a pas introduit de modifications dans la durée de l'intoxication.

Ainsi cette première série d'expériences, nous avait montré que le chlorure de sodium agissait presque toujours dans le même sens *en abaissant la toxicité des poisons.* Cependant par quelques expériences isolées nous avions pu remarquer qu'il pouvait n'en être pas toujours ainsi, que parfois le chlorure de sodium augmentait la toxicité d'autres substances; qu'il était comme un sensibilisateur de l'organisme vis-à-vis de certaines substances, et qu'enfin la loi que nous avions espéré pouvoir poser comme générale devait souffrir des exceptions.

Nous avons alors expérimenté avec des poisons chimiquement plus complexes, avec les poisons de l'urine.

IV. Toxicité des urines et NaCl.

Un de nous(1) avait remarqué qu'en ajoutant à 100 c.c. d'urine normale ou pathologique 10 c.c. d'une solution de NaCl à 10 %, la toxicité de ces urines recherchée par injection intraveineuse *était plus faible que celle de l'urine ordinaire,* et cela en notable proportion(2). Pour l'urine en totalité le fait était donc démontré que le chlorure de sodium diminue la toxicité, mais on n'avait pas étudié à ce point de vue les différents produits de l'urine.

(1) EDMOND LESNÉ : *Toxicité des humeurs de l'organisme.* Thèse, Paris, 1899, 12 expér., p. 31 à 40.

(2) Il serait intéressant de voir si la toxicité d'une urine normale présente un rapport constant avec sa teneur en chlorure de sodium.

A) Extrait éthero-alcoolique et NaCl.

Nous avons alors, après évaporation jusqu'à siccité presque complète, repris l'urine par un mélange d'éther et d'alcool à parties sensiblement égales. Après filtrage et évaporation, on reprenait par l'eau, et c'était cette liqueur qu'on injectait, additionnée ou non de sel. Nous avons opéré, à vitesse constante, sur le chien et surtout sur le lapin.

	Extrait éthéro-alcoolique pur	avec 12 °/₀ NaCl
Dose toxique par kilogr.	22 c.c.	3,1 c.c.
	28 c.c.	5,5 c.c
	33 c.c.	8,1 c.c.
	35 c.c.	10 c.c.
		15 c.c.
Moyenne	29,5 c.c.	8,2 c.c.

Soit une toxicité près de 4 fois plus forte quand on injecte avec du sel.

B) Extrait éth. alcool. et urée.

Avec l'urée à 8 °/₀ dans une expérience nous n'avons pas eu de différence, mais à 16 °/₀ la toxicité est très augmentée.

	Pur	Avec urée à 16 °/₀
Dose toxique par kilogr.	12,5 c.c.	5 c.c.

C) Extrait aqueux et NaCl.

Au contraire, si on reprend par l'eau ce que l'extrait éthéro-alcoolique n'a pas dissout, on trouve un *abaissement de toxicité très marqué quand on ajoute du chlorure de sodium*.

Pour 2 lapins de 3 kilogr., nous avons par kilogr. :

	Pur	avec NaCl à 6 °/₀
Dose toxique	10 c.c.	45 c.c.

On voit combien ce problème est complexe, diminution de toxicité pour l'extrait aqueux, augmentation pour l'extrait éthéro-alcoolique; le chlorure de sodium agit dans l'urine totale comme dans l'extrait aqueux, on ne peut donc pas admettre, comme le veulent certains auteurs(1), que le NaCl forme avec les substances *organiques* de l'urine des combinaisons moins toxiques que les substances primitives.

Conclusions.

En résumé, qu'il s'agisse d'ingestion ou d'injection intraveineuse, le chlorure de sodium atténue la toxicité de certains poisons, iodure de potassium, chlorhydrate d'ammoniaque et de cocaïne.

---

(1) CLAUDE et BALTHAZARD : *Toxicité urinaire et isotonie.* Journal de physiologie et de pathologie générale, 1900, p. 67.

L'urée et les sucres agissent dans le même sens, mais d'une façon moins marquée.

En injection sous-cutanée chez la souris, NaCl atténue la toxicité du sulfate de strychnine quand il est injecté 1/2 heure avant l'alcaloïde.

Enfin le chlorure de sodium agit manifestement sur la toxicité de l'urine, diminuant la toxicité de l'urine totale et de l'extrait aqueux, augmentant au contraire celle de l'extrait alcoolique.

Il nous parait impossible à l'heure actuelle d'expliquer d'une façon satisfaisante le phénomène d'augmentation de toxicité en présence de NaCl.

Quant à la diminution de la toxicité que nous avons constatée si fréquemment, nous ne pouvons l'expliquer par l'action diurétique du NaCl, comme nous l'avons montré en opérant sur des animaux néphrotomisés. Il semble donc bien qu'il s'agisse là d'un phénomène de saturation cellulaire, la cellule, gorgée de chlorure de sodium, absorbant moins facilement les substances toxiques.

Il est possible que dans certains états pathologiques le NaCl joue un rôle comparable. L'un de nous a reproduit avec M. WIDAL(1) des néphrites épithéliales chez le lapin par injection de chromate de potasse; on observe alors un abaissement du point cryoscopique du sérum et une diminution des chlorures dans les urines, signes qui existent également en clinique dans les néphrites épithéliales. Récemment M. WIDAL(2) a démontré avec LEMIERRE et JAVAL que cette rétention des chlorures dans l'organisme était la cause de l'œdème au cours des néphrites parenchymateuses. On peut alors se demander si cette rétention et l'œdème qui lui succède n'est pas une réaction de défense de l'organisme; si les accidents urémiques sont rares dans les néphrites à grands œdèmes, c'est peut-être parce que les poisons urinaires ne se fixent pas sur des cellules déjà saturées de chlorure de sodium. C'est là une hypothèse qui cadre bien avec les résultats de nos expériences.

(1) WIDAL et LESNÉ : Congrès international de médecine de Paris, 1900.

(2) WIDAL et LEMIERRE : Soc. méd. des hôp. 12 juin 1903; WIDAL et JAVAL : Soc. méd. des hôp. 26 juin 1903.

1902, Vol. X. — J. F. Heymans. Marcel von Nencki (1 pl.), p. 1. — Walther Fünfstück, Versuch einer physikalischen Biologie mit besondrer Berücksichtigung der Giftwirkung und des Giftschutzes, p. 25. — H. v. Tappeiner, Ueber die Wirkung der Mucilaginosa, p. 67. — M. Lambert, Sur les propriétés physiologiques de l'ibogine (8 fig.), p. 101. — Albert Keil, Ueber die sogenannte kornige Entartung der roten Blutkörperchen bei Vergiftungen, p. 121. — Eduard Frhr. v. Vietinghoff-Scheel, Zur Giftwirkung des neutralen citronensauren und weinsauren Natriums und über ihren Einfluss auf die Blutgerinnung und die Kaseingerinnung mit Lab, p. 145. — Emanuel Formanek, Ueber die Einwirkung des Cholinchlorids auf den Blutkreislauf, p. 177. — Julius Vogel, Ueber die Wirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen bei Huhnern, p. 187. — A. Jodlbauer, Die Wirkung der Bittermittel im Dünndarm, p. 201. — Walther Fünfstück, Versuch einer physikalischen Biologie mit besondrer Berücksichtigung der Giftwirkung und des Giftschutzes, p. 215. — H. Van Wilder, Influence de l'enervation vaso-motrice sur l'inflammation par brûlure, p. 241. — Jean Ch. Roux, Recherches sur l'évolution de la méningite tuberculeuse expérimentale chez le chien (5 fig.), p. 251. — Emanuel Formanek, Ueber die Einwirkung von Neurin auf den Blutkreislauf, p. 273. — G. D. Spineanu, Recherches expérimentales sur l'aconitine amorphe (2 fig.), p. 281. — Victor Corbey, Recherches sur la nature intime de la toxicité de l'acide oxalique et des oxalates (11 fig.), p. 293. — Martin Kochmann, Ueber Mischnarkosen, p. 347. — Jean Camus et P. Pagniez, Recherches sur les propriétés hemolysante et agglutinante du sérum humain, p. 369. — J. Aloy et E. Bardier, Toxicologie des métaux alcalino-terreux et du magnésium (5 fig.), p. 399. — L. De Busscher, L'antidote de l'arsenic est nuisible en cas d'empoisonnement par l'anhydride arsénieux et d'une efficacité temporaire contre la Liqueur de Fowler, p. 415. — E. Impens, Sur la 3-Monométhylexanthine (8 fig.), p. 463. — Otto Heuser, Ueber die Giftfestigkeit der Kröten, p. 483.

1903, Vol. XI. — J. F. Heymans, Barend Joseph Stokvis (1 portrait), p. 1. — Carl Lowin, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (I. Teil), p. 9. — Samuel Amberg, Ueber die Toxicitat des wirksamen Princips der Nebennieren (3 Curven), p. 57. — Lucien Van den Bulcke, Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale chez le lapin (4 fig.), p. 101. — Hans Georg Haupt, Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung (mit einer Doppeltafel), p. 155. — Eugène Stockis, Recherches expérimentales sur la pathogénie de la mort par brûlure (4 fig. et 1 planche), p. 201. — I. Ronsse et H. Van Wilder, Variations du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine au cours de l'inanition chez le lapin (2 fig.), p. 301. — Giuseppe Astolfoni, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; I^a^ comunicazione (2 tav.), p. 313. — E. Hédon et C. Fleig, Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires (11 graph. en une planche hors-texte), p. 361. — Giuseppe Astolfoni, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; II^a^ comunicazione (4 tav.), p. 381. — Tokuye Kimura, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (2 Teil), p. 405. — Paul Harrass, Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Sauren und ihrer Amide, p. 431. — Paul Masoin, De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme, p. 465. — Walther Hausmann, Ueber die Arsenikesser in Steiermark, p. 483.

1903, Vol. XII (fasc. I et II). — A. J. Minne, Etude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine (12 fig.), p. 1. — Georg Joannovics, Ueber Veranderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsaurem und kohlensaurem Ammonium, p. 35. — Hermann Eppenstein, Ueber die angeblich regionäre Wirkung von Arzneistoffen nach Injection unter die Schläfenhaut, p. 47. — Hugo Becker, Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate, p. 63. — Martin Kochmann, Beitrage zur Wirkung des Scopolaminum hydrobromicum, p. 99. — Carl Pototzky, Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica, p. 131.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XII, fasc. III & IV.

JOSEPH NOÉ : Action de divers poisons sur les animaux hibernants (hérissons). Variabilité et spécificité des effets des substances toxiques, p. 153.

ERICH HARNACK : Die Vergiftung durch salpetrigsaure Alkalien und ihr Verhältniss zur Ammoniakvergiftung, p. 185.

H. DE WAELE et E. SUGG : Etude sur la Variole et la Vaccine (9 graphiques et 4 planches), p. 205.

DANIEL HELMAN : Beitrag zur Lehre über Melanin und Glycogen in melanotischen Geschwülsten nebst bemerkungen über Wirkung und physiologisch-chemisches Verhalten einiger Pigmente bei künstlicher Einfuhr (mit einer Doppeltafel), p. 271.

EDMOND LESNÉ et CH. RICHET, FILS : Modifications de la toxicité de certains poisons par addition de substances solubles non toxiques (2 fig.), p. 327.

Les **Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie** paraissent par fascicules, avec planches et figures intercalées dans le texte.

Six fascicules forment un volume d'environ 500 pages.

Prix du volume : **18** francs pour la Belgique, **20** francs pour l'étranger.

Les auteurs reçoivent 50 tirés à part.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction à E. GLEY, Paris, rue monsieur le Prince, 14, ou à J. F. HEYMANS, Gand (Belgique), boulevard de la Citadelle, 81.

IMPRIMERIE G. EYLENBOSCH, VIEUX BOURG, GAND.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

VOLUME XII, FACICULE V & VI

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1904.

Table des matières des volumes antérieurs.

1901, Vol. VIII. — J. F. HEYMANS et PAUL MASOIN, Sur la rapidité de l'absorption intracellulaire des nitriles malonique et pyrotartrique après injection intraveineuse, p. 1. — JINNOSUKE JSUZUKI, Beitrag zur Tetanusantitoxintherapie bei Thieren und beim Menschen, p. 19 — C. LEVADITI, Experimentelle Untersuchungen uber die Nekrose der Nierenpapille (1 Taf.), p. 45. — OTTO LOEWI. Pharmakologische Untersuchungen über Anagyrin, p. 65. — E. IMPENS, Le Chlorétone, p. 77. — ERNEST F. BASHFORD M. B. CH. B., Ueber Blutimmunität, p. 101. — C. H. L. SCHMIDT, Ueber Jodoformnachweis und Jodoformzersetzung, p. 111. — FRITZ ALTENBURG, Einige Versuche über die Umwandlung des Jodoforms in freies Jod, p. 125. — K. DMITRIEVSKI, Influence des injections répétées des toxines sur l'élimination de l'azote, des phosphates et des chlorures, p. 151. — LADISL. HASKOVEK, Weitere Beiträge zur Lehre von der Wirkung des Thyreodialen-Saftes auf das Centralnervensystem, p. 167. — C. H. L. SCHMIDT, Nachweis des Jodoforms neben einigen bekannten organischen Jodverbindungen, p. 187. — JULES REHNS, D'une nécrose typique de la papille rénale déterminée par la tétrahydroquinoléine et certains de ses dérivés, p. 199. — JULES REHNS, Contribution à l'étude des muscles privilégiés quant à l'oxygène disponible, p. 203. — HEINRICH SINGER, Ueber die Harngiftigkeit, p. 207. — EDUARD FRHR. VON VIETINGHOFF-SCHEEL, Ein Beitrag zur experimentellen Erforschung der Wirkung und des physiologisch-chemischen Verhaltens der Oxalsäure und ihrer neutralen Natriumsalzes (Taf. I), p. 225. — EDMOND BUFFA, La résistance des globules rouges du sang. — Une nouvelle méthode pour la mesurer (2 fig.), p. 291. — MARCEL MONIER, Recherches sur le traitement de la tuberculose par le suc de viande crue ou zomothérapie, p. 303. — ERNEST F. BASHFORD, Untersuchungen über das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Morphin (1 Fig. und Taf. I), p. 311. — JULIUS C. ROTHBERGER, Ueber die Kreislaufsverhältnisse bei der Phosphorvergiftung, p. 353. — E. HÉDON, Sur l'hémolyse par les glycosides globulicides, et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent, p. 381. — AUGUSTE PETTIT, Altérations rénales consécutives à l'injection de sérum d'anguille et de congre (Pl. I), p. 409. — SOPHIE HORNSTEIN, Ueber das Calciumsuperoxyd (Gorit) und seine therapeutische Anwendung, p. 429. — J. POHL, Ueber Blutimmunität, p. 437. — C. BINZ, Ueber das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Morphin, p. 449. — HENRI ANTEN, Recherches sur l'action diurétique de la caféine et de la théobromine (Pl. I, et 4 fig.), p. 455. — HERM. HILDEBRANDT, Ueber einige Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, physiologischer Wirkung, Schicksal im Thierkörper, p. 499.

1901, Vol. IX. — E. IMPENS, Contribution à l'étude des préparations solubles de la théobromine, p. 1. — ANTONIO BRINDA, Sull'azione respiratoria della morfina e di alcuni suoi succedanei, p. 63. — J. F. HEYMANS et A. VAN DE CALSEYDE, Sur la prétendue désintoxication du cyanure de potassium par la morphine, et de la morphine par le permanganate de potassium, p. 93. — C. H. L. SCHMIDT, Jod und Jodoform, ihr Verhalten zu Eiweiss, p. 107. — FRANZ BANNES, Das Wesen der genuinen und künstlichen Vogelgicht und deren Beziehungen zur Arthritis urica des Menschen (4 Fig.), p. 123. — ARTHUR R. CUSHNY and BERT. K. VAN NATEN, On the action of Caffeine on the mammalian heart (I pl.), p. 169. — ALB. ROBIN et MAUR. BINET, La prophylaxie de la tuberculose pulmonaire par la connaissance de son terrain, p. 181. — L. CAMUS, Recherches sur l'action cardiaque du Poison des Moïs (28 fig.), p. 191. — V. CERVELLO, Sur le mécanisme de l'action de l'igazol (4 fig.), p. 217. — ALFRED SIEGFRIED, Ein Beitrag zur Kenntnis des physiologisch-chemischen und pharmakologischen Verhaltens des kieselsauren Natriums, des Kieselfluornatriums und des Fluornatriums, p. 225. — W. ELLRAM, Ueber das Cinchonamin, p. 289. — J. HÜBNER, Zur Pharmakologie des Kobalts mit besonderer Berücksichtigung seiner Verwendung bei Blausäurevergiftung, p. 339. — F. IMHOFF, La diazoréaction d'Ehrlich dans la tuberculose expérimentale (1 pl.), p. 359. — E. HÉDON, Sur l'hémolyse par les glycosides globulicides et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent (2e mémoire), p. 393. — H. WENDELSTADT, Ueber einen Antikörper gegen Blutegelextract, p. 407. — EDMOND BUFFA, Note sur un nouveau cytomètre, p. 423. — J. HONDA, Vergleichende Untersuchung über den Empfindlichkeitsgrad der Frösche und Kröten gegen einige Gifte, p. 431. — C. BINZ und P. GERLINGER, Die Reduktion des Natriumnitrats im Tierkörper, p. 441. — E. F. BASHFORD, Ueber Blutimmunität, p. 451. — VINCENZO TRAINA e GAETANO GRANOZZI, Influenza di alcune inalazioni medicamentose sulle funzioni delle respirazione e della circolazione sanguigna, p. 471. — EMANUEL FORMANEK, Ueber die Einwirkung des Tetramethylammoniumchlorids auf den Blutkreislauf, p. 483. — EDMOND BUFFA, Essai d'urologie syphilitique, p. 495. — J. POHL, Erklärung an Dr E. F. Bashford, p. 505.

Aus dem Pharmakologischen Institute der Universität Bonn.

Zum chemischen Nachweis des Digitalins.

von

C. BINZ.

Ein Staatsanwalt schickte mir mehrere Auszüge von Leichenteilen eines Menschen, der anscheinend an einem absichtlich beigebrachten Digitalispräparate gestorben war. Ich sollte bekunden, ob ein Herzgift, wahrscheinlich Digitalin, in jenen Auszügen vorhanden sei.

Das konnte auf zwei Wegen geschehen. Erstens durch den Nachweis der Giftigkeit der Auszüge für das Herz von Tieren, und zweitens durch die von ihnen chemisch gegebenen Farbenreaktionen, die für Anwesenheit des Digitalins als beweisend gelten.

Beide Arten der Prüfung haben sich in der Praxis bewährt. Ich erinnere nur an die lehrreichen Fälle von Tardieu (1) und von Köhnhorn (2). Die Chloroformauszüge aus dem Mageninhalt, aus Leichenteilen und aus den eingetrockneten Resten des Erbrochenen bewirkten bei Tieren die charakteristischen Erscheinungen, die am Herzen durch Digitalin entstehen; und ferner gaben, im zweiten Falle, diese Auszüge die für das Digitalin (3) festgestellte Rotfärbung (Grandeau), wenn sie in starker Schwefelsäure gelöst wurden und wenn dieser Lösung ein wenig Brom zugesetzt wurde.

(1) A. Tardieu et Z. Rousin : *Etude sur l'empoisonnement*. 1875, S. 809.

(2) C. K. Köhnhorn : Vierteljahrschr. für gerichtl. Med., XXIV, 278.

(3) Wo ich diesen Namen ohne nähere Bezeichnung gebrauche, bedeutet er immer nur das käufliche Gemenge der aus dem roten Fingerhut ausziehbaren wirksamen Bestandteile.

Eine zweite Farbenreaktion, die mit Phosphormolybdänsäure (TRAPP), wird in einigen Lehrbüchern ebenfalls noch genannt.

Die Notwendigkeit, mich in die Einzelheiten dieser Reaktionen behufs Anwendung in einer sehr ernsten Sache zu vertiefen, liess mich daran denken, dass schon die Schwefelsäure allein einige organische Körper stark rot färbt, z. B. das Salicin und der Benzaldehyd; ferner daran, dass möglicherweise eine grössere Zahl von solchen Körpern jene Reaktionen vortäuschen konnte, als bisher angenommen, denn ich sehe, dass nur einige wenige Ausnahmen von ihrer Allgemeingiltigkeit zugelassen werden. Zu welch' furchtbaren Folgen aber ein Irrtum auf diesem Gebiete führen könnte, brauch' ich nicht erst auseinander zu setzen.

I. Die Schwefelsäure-Bromreaktion.

Sie findet sich in den Lehr- und Handbüchern der chemischen qualitativen Analyse beschrieben, besonders in denen der gerichtlichen Giftlehre. Im wesentlichen besteht sie darin, dass die als Digitalin zu bestimmende Substanz in reiner concentrirter Schwefelsäure aufgelöst wird. Die Säure färbt sich dabei gelb bis braun. Bei der Hinzufügung von ein wenig Brom geht die braune Färbung in ein schönes Purpurrot über, das an die Farbe der Blüte des Fingerhuts erinnert.

Die Vorschriften zum Anstellen dieser Reaktion, wie sie sich in den Hand- und Lehrbüchern finden, weichen von einander nicht unbeträchtlich ab. Mir schien folgendes Verfahren am besten, das ich deshalb ausschliesslich benutzte :

In ein Reagenzglas kam eine Federmesserspitze voll der trockenen zu prüfenden Substanz. Darüber wurden langsam ungefähr 3 c.c. reine concentrirte Schwefelsäure gegossen und nun wurden drei kleine Tropfen einer kaltgesättigten wässrigen Bromlösung hinzugefügt, alles unter gelindem Schütteln.

Die Digitalispräparate hatte ich sämtlich von E. MERCK, in Darmstadt, bezogen. Das ist der Grund, weshalb ich auch seinen Benennungen des Verzeichnisses vom April 1903 folge.

Es gaben die GRANDEAU'sche Reaktion sehr gut : das Digitaleïn, ferner das « Digitalin, reines, gepulvertes, deutsches », ferner das « Digitalin, reines, amorphes der französischen und der belgischen Pharmakopöe ». Das « Digitalin, krystallisirtes (Digitonin, krystallisirtes) » gab nur Braun mit Andeutung von Rot, und das « Digitoxin, krystallisirtes » gab nur ein schmutziges Braun (1).

(1) Vgl. SCHMIEDEBERG : Arch. f. exper. P. u. Ph., III, 20, 31, 39.

Ich prüfte dann weiter 70 Körper der verschiedensten Art, wie ich sie in meinem Laboratorium gerade zur Hand hatte. Davon gaben folgende 23 ein Rot, das dem Digitalinrot ähnlich, hier und da gleich war. Es waren : Helleboreïn, Strophantin, Convallamarin, Erythrophleïn, Evonymin, Cyclamin, Delphinin, Saponin, Salicin, Amygdalin, Benzaldehyd, Peronin (Salzsaurer Benzylmorphinester), Terpentinöl, Terpinhydrat, Krystallisirte Abietinsäure, Kampfer, Menthol, Cubebin, Solanin, Brucin, Cytisin, Veratrin, Agaricin.

Für diese Körper, die eine dem Digitalin ähnliche Reaktion darbieten, ist im allgemeinen zu bemerken :

Bei dem einen entsteht sie, wenn seine Lösung oder Aufschwemmung in der Schwefelsäure concentrirt ist (u. a. beim Peronin), bei den anderen, wenn sehr verdünnt (u. a. beim Helleboreïn, Strophanthin, Terpentinöl). Bei dem einen kommt sie sogleich, bei dem anderen nach einigem Stehen. Bei dem einen ist sie rein rot, bei dem anderen mit Braun, Gelb oder Blau gemischt. Bei dem einen erscheint sie, wenn nur ein Tropfen Bromwasser hinzugefügt wird, bei dem anderen wenn mehrere. Das Abweichen des roten Farbentons von dem, der das Digitalin gibt, oder auch das Uebereinstimmen beider mit einander können also von solchen Zufälligkeiten abhängig sein, und das engt ihren Wert für den positiven Fal wesentlich ein. Die Verschiedenheit ist oft nicht gross genug, um im Ernstfalle ein endgiltiges Urteil zu erlauben.

Es gilt für jene 23 Körper das, was SCHMIEDEBERG für das reine Digitalin allein sagt (a. a. O. 31), der Farbenton wechsele sehr bedeutend mit der Concentration der Säure, der Temperatur des Gemisches und mit anderen Bedingungen.

Fast ein Drittel der geprüften organischen Verbindungen gab die GRINDEAU'sche Reaktion oder doch eine Reaktion, die ihr ähnlich genug ist, um damit verwechselt zu werden. Selbst wenn bei fortgesetzter Durchmusterung dieses Drittel sich verminderte, so wäre doch die bis jetzt gewonnene Tatsache bedenklich genug.

In einzelnen ist dieses zu sagen :

Bei Körpern, die von der concentrirten Schwefelsäure leicht zerstört werden (u. a. Terpentinöl) erhält man das Rot nur bei sehr langsamem und vorsichtigem Einwirkenlassen der Säure. Man schüttelt das Oel mit gleichviel Wasser, oder man kühlt ab, oder verdünnt die Säure ein wenig.

Besonders schön ist die Purpurfarbe beim reinen Amygdalin; vom Digitalin habe ich sie so glänzend nie bekommen. Jene dunkelt aber nach und wird dann dieser fast gleich.

Beim Menthol, Kampfer, Cubebin und Brucin erhält man zuerst Orange, das aber ebenfalls dunkelt und dem Rot des Digitalins nahe kommt. Das geschieht besonders dann, wenn die Lösung stark war.

Die Mehrzahl der Autoren führt die GRANDEAU'sche Reaktion ohne Einschränkung als für das Digitalin geltend an. Einige lassen einige Ausnahmen zu(1). So sagt zum Beispiel TH. HUSEMANN : « Diese Reaktion ist von um so grösserer Bedeutung, als sie mit Ausnahme des Helleboreïns keinem der übrigen Herzgifte des Pflanzenreichs zukommt. » Ein zweiter der Autoren hält die Reaktion « für sehr charakteristisch, da nur das Delphinin eine ähnliche gibt. » Einen Widerruf dieser Meinungen oder eine Einsprache gegen sie habe ich nicht gefunden, es sei denn, dass man es als solche betrachtet, wenn das jüngste von mir angeführte Lehrbuch beide Reaktionen, d. h. auch die gleich zu besprechende zweite, mit Stillschweigen übergeht.

Ihre Verwerfung halte ich für ebenso ungerechtfertigt wie die Annahme ihrer Ausschliesslichkeit. Was noch diese anlangt, so liesse sich die Zahl der organischen Körper, die das Digitalin vorzutäuschen vermögen, leicht vergrössern. Man braucht eben nur weiter zu suchen. Indes, das Verhältnis von 23 in 70 dürfte ausreichen, um jede Eindeutigkeit der Reaktion zu vermeiden.

Aber bei der chemischen Diagnose einer zu untersuchenden Substanz ist auch die *Art der Isolirung* durch die verschiedenen Fällungs- und Lösungsmittel bedeutsam. So lässt sich das Delphinin, das, wie wir gehört haben, die Reaktion mit Schwefelsäure und Brom gut gibt, und das, wie ich noch mitzuteilen haben werde, auch die mit Phosphormolybdänsäure aufweist, — vom Digitalin von vorneherein dadurch unterscheiden, dass es beim Schütteln einer sauren Lösung nicht oder nur spurweise in das Chloroform übergeht. Vgl. R. FRESENIUS, a. a. O., S. 600.

Die von mir benutzte Literatur war folgende :

F. L. SONNENSCHEIN : Handb. d. gerichtl. Chemie. Neu bearbeitet von A. CLASSEN, 1881, S. 209.

TH. HUSEMANN : *Die Vergiftungen in gerichtsärztlicher Beziehung*. In MASCHKA's Sammelwerk. 1882, S. 492.

F. A. FLÜCKIGER : Pharmakognosie des Pflanzenreiches, 1883, S. 637.

---

(1) Einmal ist auch das Physostigmin erwähnt. Das kann aber nur durch ein unreines Präparat gekommen sein, denn ich erzielte mit dem des Deutschen Arzneibuchs mittelst Schwefelsäure und Brom keine Spur der Reaktion. Wässrige Lösungen vom Physostigmin färben sich allerdings beim Stehen sehr bald rot.

HUSEMANN und HILGER : *Die Pflanzenstoffe*, 1884, II, 1239.

GEISSLER und MÖLLER : Real-Encyklopädie der gesamten Pharmacie, 1888, V, 10.

E. SCHMIDT : Pharmaceutische Chemie, 1901, II, 1637.

HAGER, FISCHER und HARTWICH : Commentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich, 1891, I, 686.

A. BRESTOWSKI : Handwörterbuch der Pbarmacie, 1893, I, 553.

G. DRAGENDORFF : *Die gerichtlich chemische Ermittelung von Giften*, 1895, S. 333.

HUGO SCHULZ : Real-Encyklopädie der gesamten Heilkunde, 1895, VI, 11.

G. R. FRESENIUS : *Anleitung zur qualitativen chemischen Analyse*, 1895, S. 598.

R. OTTO : *Anleitung zur Ausmittelung der Gifte*, 1896, S. 97.

H. SCHWANERT : Hilfsbuch zur Ausführung chemischer Arbeiten, 1902, S. 127.

N. AUTENRIETH : *Die Auffindung der Gifte und stark wirkender Arzneistoffe*, 1903, S. 98.

II. Die Phosphormolybdänsäurereaktion.

Sie wurde von J. TRAPP angegeben. Gegenüber der vorherbeschriebenen ist sie heute in den Hintergrund getreten; nur selten noch wird sie empfohlen, unter anderen aber in der vorigjährigen Ausgabe des guten Buches von SCHWANERT. Die Reaktion ist sehr empfindlich und sehr klar. Nimmt man zwei grosse Gruppen von Substanzen aus : die Gerbstoffe und die Pflanzenfette, so ist sie für die Auffindung des Digitalins nicht weniger brauchbar als die Schwefelsäure-Bromprobe.

Digitalin mit Phosphormolybdänsäure übergossen, darin verteilt und mit ihr gekocht, färbt die gelbe Säure schön grün. Die Flüssigkeit abgekühlt und mit Salmiakgeist versetzt, färbt sich schön blau, und wird, dann wieder erhitzt, farblos. Die Herstellung des Reagens sehe man bei FRESENIUS a. a. O., S. 560, das Verhalten der Verbindungen des Molybdäns bei O. DAMMER, Handbuch der anorganischen Chemie, 1893, III, 595 und 613. So sicher und ausdrucksvoll verläuft die Reaktion, dass ich sie alljährlich in der Vorlesung vorzeige.

Ich stellte die Reaktion so an : Eine mässige Messerspitze voll der zu prüfenden Substanz wurde im Proberohr in etwa 5 c.c. Wasser gelöst oder aufgeschwemmt, die gleiche Menge Phosphormolybdänsäurelösung hinzugefügt und das Röhrchen in siedendes Wasser gestellt. Hierin blieb es

einige Minuten stehen, falls die grüne Farbe nicht sogleich erschien. Herausgenommen und erkaltet, wurde es mit der Ammoniaklösung versetzt, um die Bläue hervorzurufen, und dann wieder in das siedende Wasser getan, um das Färbloswerden zu erlangen.

Zuerst wieder die Digitalisbestandteile nach E. Merck. Die Reaktion gaben sehr gut : Digitaleïn; Digitalin, reines, gepulvertes, deutsches; Digitalin, reines, amorphes der französischen und belgischen Pharmakopöe, es musste allerdings etwas länger erhitzt werden; Digitalin krystallisirtes (Digitonin, krystallisirtes), es war ebenfalls etwas länger zu erhitzen.

Digitoxin, krystallisirtes, gibt die Reaktion, wenn es in Alkohol gelöst, tüchtig erhitzt und langsam erkaltet wird.

Weiter prüfte ich 70 ganz verschiedene organische Körper auf dieselbe Reaktion und fand sie bei folgenden 15 :

Helleboreïn, Strophanthin, Scillotoxin, Convallamarin, Cyclamin, Delphinin, Saponin, Ricin, Morphin, Heroïn (Salzsaurer Morphindiessigsäureester), Peronin (Salzsaurer Morphinbenzylester), Strychnin, Brucin, Anilinhydrochlorid, Phenacetin.

Was ich vorher betreffs der ersten Reaktion im allgemeinen gesagt habe, gilt ganz so für diese zweite.

Im einzelnen ist folgendes hinzufügen :

Die Trapp'sche Reaktion ist der Digitalisgruppe mehr zu eigen als die Grandeau'sche Reaktion, denn alle Glieder dieser Gruppe geben sie, während das dort nicht der Fall ist. Das Digitoxin allerdings muss wegen seiner Unlöslichkeit selbst in kochendem Wasser erst in ein wenig Alkohol gelöst, längere Zeit in dem siedenden Wasser gelassen und langsam erkaltet werden, ehe die grüne Farbe erscheint. Sie und nachher die blaue Farbe erscheinen alsdann tadellos. Eine Controlprobe mit Alkohol und dem Reagens allein ergibt nichts.

Einige wie Scillotoxin und die Alkaloidsalze benötigen eine Trennung durch Filtriren der grün gefärbten Flüssigkeit von dem dicken Niederschlage.

Die genannten Körper geben die Reaktion verschieden schnell und verschieden gut. Stets aber ist sie als unzweifelhaft eintretend zu bezeichnen. Manche verlangen eine geringe Verdünnung, längeres Kochen und langsames Erkalten, ehe sie rein hervortritt, z. B. das Saponin.

Erwähnenswert ist, dass das Anilin die Reaktion schon bei der kleinsten Menge gibt, das ihm verwandte Acetanilid so gut wie nichts, und dass dessen Abkömmling Phenacetin sie darbietet, allerdings schwach, aber doch deutlich von dem Acetanilid sich abhebend.

Zu merken bleibt, dass Tannin, Gallussäure, Pyrogallol, Phloroglucin, Brenzkatechin, Resorcin, Hydrochinon, Alpha-Naphtylamin in starker Verdünnung mit dem Reagens, teilweise schon in der Kälte, ein Grün geben, das dem regulären der TRAPP'schen Reaktion ähnlich sieht. In geringer Verdünnung geben sie sogleich ein massives Grünblau. Am meisten an das Grün des Digitalins erinnert das von Resorcin gelieferte.

Vielleicht ist dieses Verhalten des so häufig vorhandenen Gerbstoffs der Grund, weshalb man in der Praxis den Wert der Reaktion wenig mehr schätzt. Durch genaues Ausscheiden der Gerbstoffe u. s. w. jedoch dürfte das zu umgehen sein.

Das gilt ebenso für die merkwürdige Reaktion WELMANN's auf vegetabilische Fette, mit Ausnahme von Cocosfett(1). Sie kommt mit der Phosphormolybdänsäure in salpetersaurer Lösung zustande wie mit den vorher genannten Substanzen, kann also leicht zu Verwechslungen führen. Die vorherige Entfernung der Fette aber oder das Feststellen ihrer Abwesenheit wird sich wohl meistens ermöglichen lassen, und damit wäre auch dieses Hindernis für die Anwendung beseitigt.

Die TRAPP'sche Reaktion beruht offenbar auf einer Reduktion der Molybdänsäure MoO_3 in saurer Lösung, wobei die niedrigere *blau*gefärbte Oxydationsstufe gebildet wird. Wo diese Reduktion langsam verläuft, da bekommt man eine schöne Mischung von Gelb und Blau als ersten Ausdruck; und erst beim Hinzufügen des alkalischen Ammoniaks bekommt man das reine Blau. Wo die Reduktion stürmisch verläuft, da wird alles Gelb sogleich in Blau umgewandelt und das Grün kommt nicht zum Vorschein, ausser wenn man in der Menge des reducirenden Körpers sehr vorsichtig ist.

Um die richtige Mitte zu halten in der Wertschätzung wie in der Ablehnung der Reaktionen von GRANDEAU und von TRAPP dürften diese Schlussfolgerungen für die praktische Anwendung geboten sein :

1. *Die* TRAPP'*sche Reaktion auf Digitalin ist bei genügender Reinigung der zu untersuchenden Substanz nicht weniger brauchbar als die* GRANDEAU'*sche.*

2. *Sie eignen sich beide zum Aufsuchen des Digitalins und seines Hauptbestandteils, des Digitaleïns, in dem Sinne, dass ihr Fehlen auch ein Fehlen des gesuchten Körpers unterstellen lässt.*

3. *Wo diese Reaktionen vorhanden sind, hat man an ihr nicht seltenes*

---

(1) J. ALTSCHUL : *Reaktionen und Reagentien.* Aus der Pharmaceutische Centralhalle. Dresden, 1897.

Vorkommen auch bei anderen, zum Teil in der Heilkunde gebräuchlichen Körpern zu denken und demgemäss einen endgiltigen Schluss daraus allein nicht zu ziehen.

Auch die Möglichkeit der « Leichendigitaline » darf nicht übersehen werden, denn es können deren vorhanden sein, « die den sicheren Nachweis (unter anderen) des Digitalins fraglich machen. » Vgl. Otto a. a. O., S. 117. Das gilt ebenso für den chemischen Nachweis im Reagenzglase wie für den physiologischen am Tierherzen.

Aus dem Institute für Pharmakologie und physiol. Chemie zu Rostock.
Dir. Prof. R. Kobert.

Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha.

III. Teil. Ueber die Wirkung von Cephaëlin und Emetin auf den Menschen.

von

Dr. Med. PAUL ZEPF,
aus Lackendorf.

Im ersten Teile dieser Arbeit (Bd. XI, p. 9) hat Carl Lowin über den chemischen Nachweis und die Tierwirkung von Cephaëlin und Emetin berichtet. Im zweiten Teile (Bd. XI, p. 405) hat Tokuye Kimura über das chemische und physiologische Verhalten der Ipecacuanhasäure berichtet. In diesem dritten Teile möchte ich einen bescheidenen Beitrag zur Kenntnis der Wirkung der beiden Ipecacuanhaalkaloide auf den Menschen liefern. Ich bin zu diesen Versuchen durch Professor Kobert angeregt worden, konnte sie aber naturgemäss nicht in einem theoretischen Institute ausführen, sondern habe dazu Patienten zweier Krankenhäuser, welche nach menschlichem Ermessen sich zu solchen Versuchen durch die Art ihrer Krankheit eigneten, benutzt. Ich sende den Versuchen einige bei Lowin fehlende Notizen über die Droge sowie eine kurze Zusammenstellung über die klinisch bisher vorliegenden Beobachtungen betreffs Ipecacuanhawirkung voraus.

1. Einige neue Notizen über die pharmakognostische und chemische Prüfung der Droge.

Dem neusten Handelsberichte von Caesar & Loretz in Halle zufolge haben sich die Verhältnisse des Ipecacuanhamarktes im Laufe des letzten Jahres nicht unerheblich verschoben, und es ist zunächst festzustellen, dass die Werte der als eigentliche Ipecacuanhasorten in Betracht kommenden

Rio- und Carthagena- (Columbia-) Wurzeln sich allmählich auszugleichen scheinen. Es ist das nicht allein dadurch herbeigeführt worden, dass man den medicinischen Werth der Carthagena-Ipecacuanha durch LOWIN mehr erkannt hat, sondern auch dadurch, dass der Rio-Ipecacuanha noch einige andere Concurrenzsorten entstanden sind, welche den Werth derselben herabgedrückt haben. Unter Rio-Ipecacuanha verstand man bislang in der Hauptsache nur die in dem Staate Mato Grosso in Brasilien eingesammelte, über Rio in den Handel gelangte Droge, welche von Uragoga Ipecacuanha *Baill.* resp. Cephaëlis Ipecacuanha *Wildenow* oder Psychotria Ipecacuanha *Müller* stammt und als solche die officinelle Droge bildet. Diese Provenienz wurde jahrelang monopolisirt und von den Inhabern zu beliebig hohen und meist sehr willkürlichen Preisen in den Handel gebracht. Die von CAESAR & LORETZ in ihren Geschäftsberichten von 1901 und 1902 bereits erwähnte ostindische Ipecacuanha stammt von Wurzeln der echten Cephaëlis Ipecacuanha aus Mato-Grosso, welche nach Johore, Straits Settlement, verpflanzt worden sind und von dort aus nun in diesem Jahre schon in beträchtlicheren Mengen an den Londoner Markt gebracht wurden. Als dritte ebenfalls von Cephaëlis Ipecacuanha stammende Rio-Handelssorte kamen dann seit Jahresfrist die aus dem District Minas in Brasilien stammende, angeblich dort cultivirte, über Bahia ausgeführte Ipecacuanha in Betracht. ***Man hat es also gegenwärtig mit drei echten, von derselben Pflanze abstammenden Rio Ipecacuanhasorten zu thun,*** welche in ihrem Aeusseren grosse Uebereinstimmung zeigen und nur hinsichtlich des Gehaltes kleine Abweichungen erkennen lassen. Durch das Erscheinen dieser Rivalen wurde der Werth der bisher den Markt beherrschenden Rio-Mato-Grosso-Ipecacuanha herabgedrückt und konnte daran auch der Rückgang des Lagerbestandes derselben in Londen nichts ändern, welcher sich seit vorigem October bis Juli dieses Jahres von 706 auf 333 Ballen ermässigt hat. Die aus Columbien stammende Carthagena-Ipecacuanha, welche bislang nur in den Vereinigten Staaten als officinelle Ipecacuanha mit zugelassen ist, kam im Laufe dieses Jahres nur in sehr beschränkten Zufuhren an den Markt, welche bei der durch LOWIN und Andere inzwischen festgestellten Superiorität dieser Handelssorte zu unveränderten Preisen immer flotten Absatz fanden. *Während noch vor Jahresfrist die Rio-Ipecacuanha fast den doppelten Preis als die Carthagenasorte erzielte, ist gegenwärtig erstere nur noch 20 °/₀ theurer als letztere, welche Preisdifferenz sich noch weiter ausgleichen dürfte,* wenn die Rio-Ablieferungen aus den verschiedenen Districten in demselben Tempo an den Markt gelangen, wie es in den letzten Monaten der Fall gewesen ist. Der Verbrauch der Ipecacuanhawurzel ha

in diesem Jahre wieder eine starke Zunahme zu verzeichnen gehabt, und dadurch sind die Lagerbestände sämmtlicher Ipecacuanhasorten trotz der diesjährigen grossen Zufuhren um ca. 500 Ballen vom September 1902 bis Juli d. J. zurückgegangen. Die erzielten Preise waren mit Rücksicht auf die bestehende Concurrenz der verschiedenen Sorten untereinander recht mässige und es dürfte der Marktwerth der Ipecacuanha nun auch weiterhin lediglich durch die Höhe der Gesammtzufuhren und durch den demselben gegenüberstehenden Verbrauch geregelt werden, nicht aber nur durch speculative Massnahmen, wie solche bei der Monopolisirung der Rio-Sorte seither fast ausschliesslich in Betracht kamen.

Der Bestimmung der wirksamen Ipecacuanha-Alkaloide und den dafür in Betracht kommenden Prüfungsmethoden hat die genannte Firma auch in diesem Jahre besonderes Interesse zugewendet. Schon im Geschäftsbericht von 1901 wies sie darauf hin, dass die KELLER'sche Methode als die beste für die Bestimmung der Alkaloide angesehen werden müsse und dass, wenn man diese nicht anwenden wolle, an Stelle der Natronlauge (D. A. IV) Sodalösung Verwendung finden müsse. Ebenso hat sie auch schon im Bericht von 1899 der Verwendung von reinem Aether statt des Chloroform-Aethergemisches Beachtung geschenkt. Im Jahre 1902 berichtete sie dann weiter, wie bei der Methode des D. A. IV durch Natronlauge ein Theil der Alkaloide (Cephaëlin), durch jene gelöst, der Analyse verloren gehe und auf welche Weise der Natronlauge das Cephaëlin wieder zu entziehen ist. Die Firma hat dort auch ein von G. FROMME angewendetes Verfahren veröffentlicht, nach welchem Psychotrin, welches bei Verwendung von Aether-Chloroform in diese Flüssigkeit neben Emetin und Cephaëlin übergeht, für sich bestimmt werden kann. Bei 36 Analysen von Ipecacuanha verschiedenster Provenienz hatten

6	einen	Gehalt	von	0,02—0,05	%	Psychotrin,
12	»	»	»	0,06—0,10	»	»
6	»	»	»	0,11—0,15	»	»
6	»	»	»	0,16—0,20	»	»
6	»	»	»	0,21—0,32	»	»

Die Resultate sind auf gewichtsanalytischem Wege erhalten. Die Titration lässt dabei vollständig im Stich, da ein auch nur einigermaassen genügender Farbenumschlag nicht zu erhalten ist, weil die Flüssigkeiten zu stark gefärbt sind und das Alkaloid wohl zu schwach basischer Natur ist.

Die 1901 im Geschäftsberichte der genannten Firma vertretene Ansicht G. FROMME's bezüglich der Verwendung von Sodalösung oder Ammoniak

an Stelle von Natronlauge, von reinem Aether (Bericht 1899) statt des Aether-Chloroform-Gemisches, hat H. FRERICHS in einer eingehenden Arbeit (Arch. d. Pharmacie, Jg. 1902, Heft 5—6) bestätigt, und seine darin gegebenen Ausführungen treffen mit denen im Geschäftsbericht von C. & L. zusammen. Nachdem hiernach über den richtigen Weg der Werthbestimmung von Ipecacuanha kein Zweifel mehr bestehen konnte, haben C. & L. versucht neben der Bestimmung des Gehaltes an wirksamen Gesammtalkaloiden, Emetin + Cephaëlin, beide zu trennen und jedes für sich der Menge nach zu bestimmen und zwar auf Basis der von PAUL und COWNLEY angegebenen Trennungsmethode. G. FROMME berichtet darüber, unter Voranstellung der Formel, nach welcher er dabei gearbeitet hat, Folgendes:

12 gr. Rad. Ipecac. pulv. (grob oder fein), 120 gr. Aether, 10 gr. Liq. Amm. caust. (10 %-ig) werden bei öfters wiederholtem, kräftigen Schütteln in einer 200 gr.-Flasche 1/2 Stunde macerirt, dann mit 10 bis 12 gr. Wasser gut durchgeschüttelt und von der klaren, ätherischen Flüssigkeit **2** mal **50** gr. (entspr. je 5 gr. Pulver) abfiltrirt, welche mit **A.** und **B.** bezeichnet werden.

A. In dieser Flüssigkeit werden Emetin und Cephaëlin zusammen (nach KELLER's Methode) durch Ausschütteln derselben erst mit einprocentiger Salzsäure und aus dieser, nach Uebersättigung mit Liq. Amm. caust. mit Aether, Abdestilliren des Aethers, dann Wägen und nach dem Auflösen in Alkohol und Zusatz von Wasser durch Titration bestimmt.

B. wird behandelt wie **A.** bis gegen Ende; hier wird der die beiden reinen Alkaloide enthaltende Aether nicht abdestillirt, sondern wird bis fünfmal oder so oft mit je ca. 10 c.c. gesättigter Aetzbarytlösung ausgeschüttelt, bis einige Tropfen der letzten Ausschüttelung nach dem Ansäuern durch Salzsäure mit MEYER'schem Reagens nur noch schwache Trübung giebt.

Die ätherische Flüssigkeit, welche nun nur noch reines Emetin enthält, wird in einen gewogenen Erlenmeyer-Kolben filtrirt, der Aether abdestillirt, der Rückstand einige Male mit Aether aufgenommen und dieser weggekocht, dann bis zur Gewichtsconstanz im Exsiccator nachgetrocknet und gewogen. Die erhaltene Menge mit 20 multiplicirt giebt den Procentgehalt an Emetin. Zur Bestimmung durch Titration wird dasselbe in ca. 5 gr. Alkohol absol. gelöst, mit ca. 30 gr. Wasser und einigen Tropfen Haematoxylinlösung versetzt und mit n/10 Säure titrirt. Die Anzahl c.c. der zur Bindung gebrauchten n/10 Säure, multiplicirt mit 20 und mit 0,0248 oder kurz mit 0,496 ergiebt ebenfalls den Procentgehalt an Emetin (das Molekulargewicht desselben = 248).

Die Barytausschüttelungen, welche das Cephaëlin enthalten, werden mit Chlorammonium in reichlichem Ueberschusse (12 gr.) versetzt, 3—4 mal mit 15—10—10 Aether ausgeschüttelt, bis eine Probe der Barytlösung nach dem Ansäuren mit Salzsäure durch MEYER's Reagens keine Reaction mehr giebt, die vereinigten und filtrirten ätherischen Ausschüttelungen in einem tarirten Erlenmeyer-Kolben durch Abdestilliren vom Aether befreit, der Rückstand einige Male mit Aether aufgenommen und dieser jedesmal weggekocht, darauf im Exsiccator bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, gewogen und

zur titrimetrischen Bestimmung wie bei Emetin oben angegeben behandelt. Die Anzahl der zur Bindung des Cephaëlins (Mol.-Gew. 234) mit 20 angenommen und dann mit 0,0234 oder kurz mit 0,468 multiplicirt giebt den Procentgehalt an Cephaëlin.

Paul & Cownley haben als Lösungsmittel für Cephaëlin Natronlauge verwendet, und deshalb hat Fromme dieselbe auch bei vielen Trennungsversuchen gebraucht. Er hat mit 15 %-iger Natronlauge gearbeitet, mit 30 %-iger, ist auf 7 1/2-, 3-, 1,5-, 1- und 1/2 %-ige zurückgegangen und hat mit keiner derselben eine scharfe Trennung der beiden in Rede stehenden Alkaloide erreichen können, trotzdem er bis achtmal ausgeschüttet hat — fast immer trat in der letzten Ausschüttelung mit Salzsäure und Meyer's Reagens noch eine Reaction ein —. Es müssen also entweder Reste des Cephaëlins hartnäckig in der ätherischen Lösung zurückgehalten werden oder aber das Emetin nicht ganz unlöslich in Natronlauge sein. Die bei Emetin auf gewichts- und massanalytischem Wege gefundenen Werthe (vergl. Tabelle) zeigen unter sich eine solche Gleichmässigkeit, dass offenbar reines, durch Cephaëlin nicht verunreinigtes Emetin vorliegt (was auch mit Fröhdes Reagens sich beweisen lässt), dass also Cephaëlin durch Schütteln der ätherischen Lösung mit Lauge in diese vollständig übergeht. Eine andere Beobachtung, die Fromme machte, war die, dass beim Abdunsten der ätherischen Lösung des Cephaëlins sich ein penetranter Geruch bemerkbar machte, ein Geruch, der beim Verdunsten der nicht getrennten beiden Alkaloide (also bei obergenannter Bestimmung A.) nicht auftritt. Ferner hatte das isolirte Cephaëlin mehr oder weniger grüne Farbe, (während die beiden Alkaloide, zusammen aus ihrer ätherischen Lösung erhalten, gelblich, mitunter farblos, mitunter gelbbräunlich waren), und zuletzt stimmten die gewichts- und massanalytischen Werthe meistens sehr schlecht untereinander überein. Offenbar erleidet das Cephaëlin also bei der Trennung von Emetin durch Natronlauge eine Zersetzung. Um diese zu vermeiden, versuchte Fromme die Natronlauge durch eine schwächere Base, durch Aetzbarytlösung, zu ersetzen. Die auf Zersetzung des Cephaëlins deutenden Erscheinungen traten bei Verwendung von Aetzbarytlösung im Allgemeinen in schwächerem Maasse ein, als bei Natronlauge; und dieser Umstand hat ihn bestimmt, Aetzbarytlösung als Ausschüttelungsmittel beizubehalten. Uebrigens gelingt auch bei Ausschüttelung mit Barytwasser eine scharfe Trennung beider Alkaloide nicht. In dem einen oder anderen Falle hat er bei Natronlauge wie bei Barytwasser wohl einmal eine vollkommene Trennung erzielt, aber das waren Ausnahmen, die bei dem ihm zugänglich gewesenen ausserordentlich reichhaltigen und deswegen ebenso ver-

schiedenartigen Material nicht Wunder nehmen können und eben nur die Regel bestätigen.

Die theilweise Zersetzung des Cephaëlins scheint mit nur geringem Gewichtsverluste verknüpft, also mehr durch eine Atomumlagerung im Molekül bedingt zu sein, denn wie aus den vielen Analysen ersichtlich, geben durch Addition der je einzeln bestimmten Mengen Cephaëlin und Emetin die durch Gesammtbestimmung beider Alkaloide erhaltenen Mengen (in der Tabelle a = c + e) gute Uebereinstimmung. Wenn diese Methode der Trennung beider Alkaloide also wohl anwendbar erscheint, so lange es sich darum handelt, das Mengenverhältniss derselben in der Ipecacuanhawurzel auf gewichtsanalytischem Wege zu ermitteln, so ist es leider nicht gelungen, die theilweise Zersetzung des Cephaëlins zu verhindern, um die titrimetrische Bestimmung zu ermöglichen.

Die aus den sehr zahlreichen Analysen FROMME's sich ergebenden Durchschnittszahlen sind folgende :

	Gehalt an Gesammt-Alkaloiden nach KELLER		Emetingehalt nach PAUL & COWNLEY		Cephaëlingehalt nach PAUL & COWNLEY		Aschegehalt
	gewogen %	titrirt %	gewogen %	titrirt %	gewogen %	titrirt %	%
Rio, brasilianische, **echte Mato Grosso**	2,846	2,733	2,026	1,982	0,824	0,495	3,34
» brasilianische, **Minas (Bahia)**	2,297	2,185	1,355	1,363	0,984	0,633	3,21
» cultivirte **Johore**	2,511	2,445	1,539	1,462	0,820	0,622	2,93
Carthagena oder **Columbia**	2,875	2,749	1,544	1,472	1,389	1,019	6,02

Alle diese Zahlen beziehen sich auf grössere Durchschnittsproben der naturellen Handelssorten, wie solche aus den jeweiligen grösseren Partien zusammengestellt wurden, und es ist bezüglich der Carthagena-Ipecacuanha zu erwähnen, dass bei den Prüfungen nur Partien in Betracht gezogen worden sind, welche sich ohne fremde Beimischungen und als bessere Handelssorten schon ihrem Aeusseren nach erwiesen haben. *Bezüglich des Gesammt-Alkaloidgehaltes nimmt die Carthagena-Ipecacuanha die erste, die echte Mato-Grosso-Rio die zweite, Johore die dritte und Bahia die letzte Stelle ein. Bezüglich des Emetingehaltes kommt die echte Rio-Mato-Grosso an erster, Carthagena an zweiter, Johore an dritter und Bahia au letzter Stelle. Hinsichtlich des Cephaëlingehaltes stehen sich die echte Rio-Mato-Grosso und Johore ziemlich gleich, Bahia enthält ca. 15 % und Carthagena ca. 50 % mehr als die vorerwähnten Ipecacuanhasorten.* Der äusseren Form nach zeigen die Johore- und Bahia-Ipecacuanha mit der Mato-Grosso-Rio grosse Aehnlichkeit, resp. übertreffen dieselbe

durch sorgfältigere Reinigung und stengelfreiere Lieferung der Wurzeln bezüglich des Gesammt-Alkaloidgehaltes und speciell des Emetingehaltes stehen sie der letzteren aber durchaus nicht gleich und werden sie darin von der Carthagena-Ipecacuanha übertroffen, so dass diesen beiden neuen Rio-Sorten dem thatsächlichen Gehalt nach eigentlich kaum die Preise der Carthagena-Ipecacuanha zukommen und es unberechtigt ist, wenn dieselben nur ihrem schönen Aeusseren zu Liebe bezüglich des Preises, mit der echten Rio-Mato-Grosso auf eine Stufe gestellt werden.

2. Kurze Uebersicht über die bisherigen Beobachtungen, welche für das Krankenbett Bedeutung haben.

Bis zu welcher Zeit der Gebrauch der Brechwurzel als Arzneimittel bei den Eingeborenen zurückreicht, lässt sich nicht angeben. Zu ihrer therapeutischen Benutzung soll, wie unter den Indianern Brasiliens die Sage geht, der Waldhund Guara Veranlassung gegeben haben, welcher, wenn er zuviel salziges und unreines Wasser getrunken, eine beträchtliche Menge Ipecacuanhastengel kaue, worauf er das Wasser von sich gebe und gesunde. Wie es bei einem Mittel von unableugbar deutlichem Einfluss auf den Organismus in den Händen von Leuten ohne wissenschaftliche Kritik nicht zu verwundern ist, gilt die Wurzel den Eingeborenen noch heute als wahre Panacee; sie verwenden dieselbe « mit ausgezeichneten Erfolgen » bei *Diarrhöen* und *Ruhren,* bei *aussetzenden* wie bei *Gallen-* und *gastrischen Fiebern,* gegen *Krämpfe* und *zur Beförderung des Auswurfs bei Brustkrankheiten.* Ferner soll sie *Schwäche in den Eingeweiden heben* und « *dicke, zähe Säfte auflösen.* » Bei Vergiftungen durch *Schlangenbisse* nimmt der Verwundete 1—2 Unzen auf einmal, worauf er ebenso stark erbricht wie laxiert und mit dem nachfolgenden Schweiss gerettet wird; ein gleiches Verfahren wird gegen den *Biss eines tollen Hundes* empfohlen. Die bei allen mit der Wurzel behandelten Krankheiten verabfolgten Dosen sind nicht gering.

Das Bekanntwerden der Ipecacuanha in Europa ist zu den epochemachenden Daten in der Geschichte der älteren Materia medica zu zählen. Obgleich die neue Droge schon gegen die Mitte des siebzehnten Jahr, hunderts durch MICHAËL TRISTRAM unter dem Namen Igpecaya oder Pigaya erwähnt, ausführlicher 1649 von PISO beschrieben und zugleich empfohlen worden war, und obwohl LE GRAS dieselbe 1672 auf seiner dritten Reise von Amerika nach Frankreich gebracht hatte, fand dieselbe hier doch erst 1686 durch den Kaufmann GRENIER (GARNIER) grössere Beachtung, welcher davon 150 Pfund aus Spanien bezogen und durch Vermittelung eines Arztes AFFORTY dem holländischen Arzte JOHANN ADRIAN HELVETIUS zum

gemeinsamen Verkaufe als Geheimmittel gegen Ruhr überliess. Als aber die günstigen Kurerfolge bei amtlicher Prüfung des Mittels im Hotel Dieu auf Veranlassung des Ministers Colbert und des Hofes, sowie 1688 bei dem Dauphin selbst dem Helvetius von Ludwig XIV, die königliche Belohnung von 1000 Louis d'or und der ferneren Verkauf des Mittels zuwiesen, offenbarte GRENIER, mit seinen Ansprüchen auf einen Teil jenes Preises unberücksichtigt gelassen, das Geheimnis auch anderen Aerzten. Dieser Vorgang nötigte den holländischen Arzt 1688 zur vollen Veröffentlichung des Geheimnisses. Nichtsdestoweniger gewann die Brechwurzel erst 1694 durch FRIEDRICH DECKERS, in Holland 1696 durch LEIBNITZ und bald darauf durch VALENTINI und WEDEL in Deutschland ihre gebührende Anerkennung. In England verbreitete HANS SLOANE ihren Gebrauch; doch versichert noch WALTHER HARRIS, dass die Wurzel schwer aufzutreiben sei und in den Offizinen unter ihrem Namen eine giftige Droge verkauft werde. Seine vorzüglichste Empfehlung genoss das Mittel gegen « Bauchflüsse » und Ruhren (« Ruhrwurz, radix antidysenterica »), vornehmlich behufs der Entfernung verdorbenen Unrats, ehe Entzündungen der Eingeweide sich einstellten. PISO bezeichnete dasselbe hier als sacra anchora, qua nullum praestantius ac tutius in plerisque alvi fluxibus cum vel sine sanguine compescendis natura excogitarit remedium. Auch DEGENER und JOHANN GEORG ZIMMERMANN rieten sowohl bei Gegenwart als auch unter Abwesenheit von Blutabgang zum frühzeitigen Gebrauch der Wurzel, so dass einige Male Brechen erfolgte. Inzwischen zog BACKER den Brechweinstein vor, während andere, wie JANSEN, die Verbindung der Brechwurzel mit gleichen Teilen Rhabarber am heilsamsten erklärten, in solcher Weise auch bei chronischen Durchfällen, besonders bei den zur Gewohnheit gewordenen Bauchflüssen der Kinder. Als Brechmittel verdrängte die Ipecacuanha die meisten ähnlich wirkenden Mittel. Ferner fand sie Verwendung bei « Gallenfiebern », Wechselfiebern, exanthematischen und anderen fieberhaften Erkrankungen; die Wechselfieber sollen sogar der neuen Droge in refracta dosi ebenso sicher gewichen sein wie der Chinarinde. Weitere Empfehlungen erstreckten sich auf Anwendung bei Hämorrhoidal- und Uterusblutungen, Blutharnen, Blutspeien, bei Krampfzuständen infolge von Menstruationsanomalien, bei Bauch- und Hautwassersucht, Icterus, Husten der verschiedensten Herkunft, Krampfasthma, hysterischen Anfällen, spastischem und Incarcerationsileus, Lungensucht, Diabetes mellitus, Cholera asiatica, Trismus, Hydrophobie, etc.

Wie aus Vorstehendem ersichtlich, war auch das Bekanntwerden der Brechwurzel in Europa und deren Anwendung am Krankenbett durch

europäische Aerzte zunächst nicht imstande, über die pharmakologischen Wirkungen der Ipecacuanha grössere Klarheit und Sicherheit zu schaffen : man war in den Kenntnissen über das neue Arzneimittel vorerst kaum weiter gekommen als die Eingeborenen. Es war darum ein gewaltiger Schritt vorwärts in dieser Richtung, als man sogleich nach Entdeckung des Emetin anfing, mit demselben Versuche am tierischen Organismus anzustellen. Ich habe es vorgezogen, die Versuche und deren Resultate nicht in rein zeitlicher Reihenfolge, sondern nach Wirkung auf Organe und Organsysteme geordnet aufzuführen, so zwar, dass innerhalb genannter Einteilung die geschichtliche Reihenfolge möglichst berücksichtigt blieb und das fürs Krankenbett Verwertbare betont wird.

A) Das uns hier Interessierende von den Tierversuchen.

aa) *Applicationsstelle.*

Wiederholte Einträufelungen von verschieden konzentrierten Lösungen der beiden Ipecacuanhaalkaloïde in den Bindehautsack haben schon bei einer Konzentration von 1 : 500 regelmässig heftige Entzündungen verursacht, die sich bis auf die Nasenschleimhaut fortsetzten, und zwar wirkte in dieser Beziehung Cephaëlin heftiger als Emetin. Niemals konnte aber bei subkutaner Applikation an den Injektionsstellen eine nennenswerte Entzündung im subkutanen Gewebe gefunden werden (Lowin). Bei Applikation des Emetin per os entstand Salivation, angeblich durch lokale Einwirkung auf die Nerven in der Mundhöhle (Foulkrod, 1878).

bb) *Digestionsapparat.*

Dass die brechenerregende Wirkung der Brechwurzel den in ihr enthaltenen alkaloïdischen Bestandteilen zuzuschreiben ist, wurde unzweifelhaft festgestellt durch die Versuche von Magendie und Pelletier (1817), Schroff (1856) und Schuchardt (1858), und zwar konnte nach Verabfolgung der alkaloïdischen Substanz konstante Brechbewegungen beobachten Pécholier (1862), welche bei einer mit Emetininjektionen behandelten Katze, welcher zuvor beide N.N. vagi durchschnitten worden waren, ausblieben (Dyce Dyckworth, 1869), im Gegensatz zu späteren Versuchen, bei denen nach beiderseitiger N. vagus-Durchschneidung durch Emetin Erbrechen erfolgte, wenn auch später und weniger intensiv (D'Ornellas, 1873). Die Brechwirkung des Emetin wurde als eine reflektorische zu erklären versucht infolge lokaler Reizung der Magenschleimhaut durch das hier ausgeschiedene Emetin, da nach subkutaner oder intravenöser Injektion Emetin in dem Mageninhalt nachgewiesen

wurde (CHOUPPE, Polichronie, 1874), oder der betreffende Mageninhalt, Tauben beigebracht, Brechen erzeugte (D'ORNELLAS, 1873). Da vagotomierte Tiere wohl nach Injektion des zentral wirkenden Apomorphin, nicht aber nach Emetininjektionen erbrachen (D'ORNELLAS, 1873 : Erbrechen später und weniger intensiv, CHOUPPE, Polichronie, 1874), so wurde versucht, das Emetinerbrechen durch örtliche Einwirkung auf den Magen zu erklären (FOULKROD, 1878). Weitere Versuche stellten sich in Widerspruch zu der Behauptung PÉCHOLIER's, da sie zu dem Ergebnis kamen, dass die Brechwirkung des Emetin, besonders nach intravenöser Injektion des Mittels, keine absolut konstante sei; Versuche desselben Autors stellten fest, dass das Erbrechen nicht schneller erfolgte, wenn Emetin per os, als wenn es subkutan gegeben worden war. Das Erbrechen erfolgte ferner, je nach der Grösse der Dosis nur einmal oder mehrmals in längeren Zwischenräumen. Bei einzelnen Tieren traten in den ersten Stadien breiige Stuhlentleerungen ein (PODWYSSOTZKI, 1879). Bei unmittelbarer Einführung von mit Galle gemischtem Ipecacuanhapulver in das Duodenum von Hunden fand stärkere Injektion der Schleimhaut, starke Schleim- und vermehrte Gallenabsonderung, jedoch keine Durchfälle RUTHERFORD. Die in dem Digestionskanal bei den Tierexperimenten gefundenen pathologisch-anatomischen Veränderungen betreffend fanden bei Verabreichung des Emetin per os, subkutan oder intravenös eine Reizung des ganzen Magendarmkanals mit verschiedenen Graden von Entzündung MAGENDIE und PELLETIER (1817), SCHROFF (1856), SCHUCHARDT (1858), Hyperämie des Magens und der oberen Hälfte des Darms PÉCHOLIER (1862), Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut DYCE DYCKWORTH. Die charakteristischen Einwirkungen auf den Verdauungstraktus traten bei Darreichung des Emetin per os und subkutan in gleicher Intensität hervor; nur fehlten bei Aufnahme des Mittels per os sehr häufig die Darmaffektionen, weil das Emetin durch den Brechakt grösstenteils wieder entleert worden war. Die charakteristischen Magendarmaffektionen entzündlicher Natur traten immer erst auf nach 18—24 Stunden. Die Schleimhaut des Dünndarms, weniger die des Dickdarms, war bald leicht fleckig injiziert und katarrhalisch geschwollen, bald überall dunkelscharlachrot, mit locker sitzendem, schleimig-eitrigem Sekret bedeckt. Mikroskopisch zeigte der Darminhalt Massen abgestossener Epithelien und Eiterkörperchen. Diese Affektionen sollten durch die allgemeine Wirkung des Emetin auf das Nervensystem und die Zirkulation zustande kommen (PODWYSSOTZKI, 1879). Endlich fand eine Entzündung und Ecchymosierung der Schleimhäute des Digestionstraktus bei Kaninchen, Igeln, Meerschweinchen, Tauben und Hunden

und zwar ohne nennenswerte Unterschiede zwischen der Wirkung des Emetin und des Cephaëlin LOWIN. — Gleichviel auf welche Art das Emetin gereicht worden war, stets wurde dasselbe unverändert resorbiert (FOULKROD, 1878).

cc) *Blut.*

Entsprechend der Erfahrungsthatsache, dass Alkaloidsalze von neutraler Reaktion an roten Blutkörperchen und aufgelöstem Hämoglobin meist keine Veränderungen hervorzubringen pflegen, konnte auch zunächst eine direkte Einwirkung des Emetin auf das Blut nicht nachgewiesen werden (FOULKROD 1878). Spätere Versuche kamen wenigstens zu dem Resultat, dass bei der Einwirkung von Emetin die Zusammensetzung der Blutgase sich wesentlich verändere, analog der Wirkung von Antimon und Arsen, indem die Menge der Kohlensäure bedeutend abnimmt bei ziemlich sich gleich bleibendem Sauerstoffgehalt, infolge einer Oxydationshemmung, indem durch schädigende Einwirkung auf die Zellen die Stoffwechselprodukte, der weiteren Zersetzung entzogen, alkalientziehend aufs Blut einwirken, womit immer eine Verminderung der Blutkohlensäure verbunden ist. (H. MEYER und FR. WILLIAMS 1880), und nicht lange nachher stellten Versuche fest, dass durch Ipecacuanhapräparate Blutkörperchen aufgelöst werden (R. FARQUHARSON 1883, 1889); desgleichen eine Reihe von Versuchen, angestellt an Katzen-, Kaninchen-, Ochsen-, Hammel- und Taubenblut, dass salzsaure Cephaëlinlösungen schwach, salzsaure Emetinlösungen noch schwächer hämolytisch, dagegen weder salzsaure Emetin-, noch salzsaure Cephaëlinlösungen umwandelnd auf Hämoglobin einwirken (LOWIN).

DD) *Kreislauf.*

Frequenzabnahme des Herzschlages durch Emetin fand PÉCHOLIER (1862). Grössere Gaben Emetin, subkutan oder intravenös gegeben, töteten durch Herzparalyse, und es sank der Blutdruck, durch kleine Dosen wenig alteriert, erst kurz vor dem Tode rasch ab (DYCE DYCKWORTH). Emetininjektionen bewirkten Verminderung des arteriellen Druckes durch Herzparalyse und anfangs Beschleunigung, dann Verlangsamung der Herzbewegung — erstere wahrscheinlich durch Paralysen der zum Herzen gehörigen Hemmungsfasern des N. vagus, letztere durch Herzparalyse (FOULKROD 1878). Das Froschherz wurde durch Emetin gelähmt : die Ventrikelkontraktionen wurden mehr peristaltisch, alsbald traten Unregelmässigkeiten in der Schlagfolge ein, schliesslich blieb das ganze Herz in

einem ausgesprochen paralytisch-diastolischen Stillstand stehen, der weder durch mechanische Reize noch durch Atropin beseitigt werden konnte. Dabei blieb unentschieden, ob die Herzlähmung durch Einwirkung auf die Ganglien oder die Muskulatur des Herzens zustande kam. Katzen wurden bei den Versuchen rasch schwach und fielen um; unter denselben Erscheinungen, nur noch viel rapider, verendeten Katzen, selbst bei viel kleineren Gaben, nach intravenöser statt subkutaner Vergiftung (PODWYSSOTZKI 1879). Versuche mit den beiden Alkaloiden, angestellt bei Froschherzen, teils am WILLIAMS'schen Durchströmungsapparat, teils an gefensterten Fröschen, ergaben für Emetin : bei Zusatz von Emetin zum Blute sank bei einer gewissen Konzentration die Schlagfolge bis zum völligen Stillstand des Herzens, zunächst stieg aber die vom Herzen geförderte Blutmenge durch Zunahme des Schlagvolumens, ähnlich wie bei der Digitaliswirkung; ausserdem zeigten sich Unregelmässigkeiten in der Schlagfolge. Bei weiterem Fortgang der Vergiftung nahm die Frequenz der Kontraktionen stärker ab als die Intensität derselben; schliesslich wurden die Schläge immer unregelmässiger, die Kontraktionen mehr peristaltisch, bisweilen folgten auf eine Ventrikelkontraktion mehrere Vorhofskontraktionen, bis endlich die Ventrikelkontraktionen ganz aufhörten. Atropin hob die Wirkung nicht auf. Es musste also Emetin unter allen Umständen als Herzgift gelten mit gleichzeitig lähmender Wirkung auf die Muskulatur und die excitomotorischen Nerven des Herzens. Versuche derselben Art ergaben für Cephaëlin : die bis zum Eintritt der Wirkung erforderliche Dosis war grösser; bei einer Dosis, die 2 $^1/_2$ mal so gross war als bei Emetin sank die Intensität der Kontraktionen, während die Frequenz nur wenig sich veränderte. Bei längerer Einwirkung wurden die Kontraktionen immer oberflächlicher und das Schlagvolumen schliesslich = o bei nicht allzu geringer Frequenz der Herzschläge. Das Herz erholte sich nicht so leicht wie nach der Einwirkung von Emetin, wenn das vergiftete Blut durch reines ersetzt wurde. Atropin veränderte ebenfalls nichts an dem Zustand des Herzens. Das freigelegte Herz wurde aber schliesslich durch Cephaëlin ähnlich beeinflusst wie durch Emetin : unregelmässige Schlagfolge und bedeutende Herabsetzung der Schlagfrequenz; doch setzte die Wirkung nicht so schnell ein und war weniger intensiv. Durch Vergiftung mit Emetin sowohl als mit Cephaëlin gingen Tiere wie Kaninchen, Igel, Meerschweinchen, Tauben und Hunde an Herzparalyse zu Grunde. Die absolut tötliche Dosis war für beide Alkaloide nicht wesentlich verschieden (LOWIN).

EE) *Respirationstraktus.*

Eine Abnahme der Atemfrequenz sah PÉCHOLIER (1862); desgleichen auch noch nach Vagusdurchschneidung FOULKROD (1878). Lungenaffektionen konnten nach Emetinvergiftungen zwar nicht, wohl aber nach Cephaëlinvergiftung in zwei Fällen (bestehend in Blutextravasaten) gefunden werden (LOWIN).

FF) *Nervensystem.*

Depression des zentralen Nervensystems bis zu Kollaps und Paralyse der sensitiven Nerven sah PÉCHOLIER (1862). Lokal appliziert machte Emetin allmählich Funktionsverlust der Nerven und war nach längerer Einwirkung des Mittels keine Rückkehr in den normalen Zustand mehr möglich. Bei direkter Einwirkung auf Gehirn und Rückenmarck zeigte sich keine Wirkung. Dagegen erzeugten Emetininjektionen durch Wirkung auf das Gehirn Schlaf und Coma (FOULKROD 1878).

GG) *Nervenmuskelsystem.*

Nach seinen Versuchen mit Emetin konstatierte *diminution de la motricité nerveuse et de la contractilité musculaire* sowie nach bereits vollkommener Reflexlähmung das Vorhandensein von noch schwachen Muskelzuckungen PÉCHOLIER (1862). Das Gesetz, dass alle Substanzen mit einer spezifisch emetischen Wirkung in naher Beziehung zu den quergestreiften Muskelfasern dadurch stehen, dass sie die Erregbarkeit derselben vernichten, fand ausser bei zahlreichen anderen organischen Giften auch durch einige Versuche mit Emetin bestätigt HARNACK (1869); ebenso fand nach Emetin die Muskelerregbarkeit herabgesetzt und eine eigentümliche Verlängerung der Zuckungskurve des Froschmuskels WEYLAND (1869). Für die nach Emetinvergiftung entstehenden Konvulsionen und die Aufhebung der Reflextätigkeit wurde der spinale Ursprung festgestellt; ferner ein Intaktbleiben der willkürlichen Muskeln, wenn auch deren Kontraktilität durch direkte Berührung mit der Alkaloïdlösung vernichtet ward. Eine Wirkung auf die Pupillen fehlte (FOULKROD 1878).

Im Laufe von $^1/_2$—1 $^1/_2$ Stunden entstand bei Fröschen eine allgemeine Paralyse ohne irgend welche Reizerscheinungen, bestehend in Abnahme der willkürlichen Bewegungen bis zum schliesslichen Verschwinden derselben, auch trotz der intensivsten äusseren Reize; dasselbe Bild trat bei Reflexfröschen auf, ein Beweis, dass die Lähmung das Rückenmark betraf. Myogramme von Emetinmuskeln in verschiedenen Stadien der Giftwirkung wichen durchaus nicht vom normalen Zuckungsverlauf ab

(PODWYSSOTZKI). Letzteres Resultat stellte die muskellähmende Wirkung des Emetin in Frage und drohte das oben angeführte Gesetz umzustossen, bis durch eine Reihe von Versuchen mit Emetin PODWYSSOTZKI und (VON MERCK) unter geeigneten Versuchsanordnungen sicher gestellt wurde, dass zwar kleine Dosen keine Muskelwirkung besitzen, grosse Dosen aber die Muskelkurve schädigen, und zwar in der Weise des Bleis (KOBERT 1882). An Rana esculenta gemachte Versuche zeigten, dass die Wirkung des Cephaëlin von der des Emetin nur ganz unbedeutend abweicht. Die periphere Einwirkung verschieden konzentrierter Lösungen auf isolierte Froschnervenmuskelpräparate war für Emetin und Cephaëlin weder auf Nervenmuskelpräparate noch auf motorische Nerven allein eine erhebliche (LOWIN).

HH) *Temperatur-*

abnahme in der Mundhöhle und im Ohr bei gleichzeitiger geringer Steigerung in recto infolge von Hyperämie fand PÉCHOLIER (1862).

II) *Ausscheidung.*

Die Angabe, dass Emetin unverändert durch die Nieren und die Magendarmschleimhaut abgeschieden werde (FOULKROD 1878), wurde in Frage gestellt durch zahlreiche Versuche, bei denen niemals weder im Erbrochenen noch im Darminhalt, selbst nicht einmal im Harn Emetin nachgewiesen werden konnte (PODWYSSOTZKI 1879). Ebenso konnte keines der beiden Alkaloïde im Harn von Warmblütern mit Bestimmtheit nachgewiesen werden von LOWIN, dem es ebensowenig wie seinen Vorgängern gelang, mit absoluter Sicherheit überhaupt einen Weg nachzuweisen, auf welchem die Alkaloïde aus dem Organismus ausgeschieden werden, da eine einwandsfreie Bestimmungsmethode der beiden Alkaloïde noch nicht existiert. Auf eine Ausscheidung durch die Nieren weist allerdings die Tatsache hin, dass, gleichviel, wie Emetin gegeben worden war, das Mittel Albuminurie verursachte — auch war die Leber zuckerhaltig — (FOULKROD 1878).

Ebenso fand bei seinen Versuchen an Kaninchen, Igeln, Meerschweinchen, Tauben und Hunden die Nieren von beiden Alkaloïden, stärker allerdings von Cephaëlin als von Emetin angegriffen LOWIN.

KK) *Vergleich zwischen der Wirkung von Emetin und Cephaëlin.*

Beide Substanzen (als salzsaure Salze) zeigten qualitativ im wesentlichen die gleiche Wirkung : beide waren in hohem Grade emetisch,

quantitativ aber das Emetin nur 1/2 mal so emetisch als Cephaëlin, dessen nausea doppelt so gross war, als die von Emetin (WILD, 1895).

Salzsaure Emetinlösungen wirkten schwächer hämolytisch als salzsaure Cephaëlinlösungen. Am freigelegten Froschherz setzte die Wirkung bei Cephaëlin nicht so schnell ein und war weniger intensiv. Bei Durchströmungsversuchen wirkte das Emetin schon in 2 1/2 mal schwächerer Konzentration. Bei Emetin sinkt die Schlagfolge bis zum völligen Stillstand des Herzens gradatim entsprechend der Ganglienlähmung; aber es steigt zunächst die geförderte Blutmenge infolge von Zunahme des Pulsvolumens (wie bei Digitaliswirkung). Bei Cephaëlin wird die Schlagfrequenz wenig alteriert, dagegen sinkt von Anfang an die Intensität der Kontraktionen, bis das Pulsvolumen zuletzt = 0 wird. Bei Erneuerung des Blutes erholt sich das Herz leichter nach Emetin- als nach Cephaëlinvergiftung. In den Konjunktivalsack gebracht setzt Cephaëlin eine intensivere Reizung als Emetin. Beide Gifte töteten durch Herzparalyse; die tötliche Gabe wurde für Emetin auf 0,057 gr., für Cephaëlin auf 0,032 gr pro Kilogramm des Versuchstieres berechnet. Beide Substanzen bewirkten fast gleiche Veränderungen der inneren Organe; nur waren die durch Cephaëlin hervorgerufenen intensiver. Lungenaffektionen wurden nach Emetinvergiftung nicht beobachtet, dagegen konnten bei Cephaëlin-vergifteten Tieren 2 mal Lungenblutextravasate nachgewiesen werden. Auch die Nieren wurden von Cephaëlin mehr angegriffen, während die Entzündung des Digestionstraktus keine nennenswerten Unterschiede zeigte. Cephaëlin wirkte emetisch bedeutend stärker, so dass dieser Unterschied sogar bei Verwendung der Extrakte der Emetin-reicheren Rioipecacuanha beziehungsweise der Cephaëlin-reicheren Carthagenaipecacuanha ganz deutlich war (LOWIN).

Durch diese zahlreichen und eingehenden, wenn schon in manchen Punkten sich widersprechenden Tierversuche war nun wenigstens ein fester Boden geschaffen für weitere Versuche am Krankenbette und etwaigen solchen eine sichere Richtung, nach welcher hin dieselben sich zu bewegen hatten, gegeben worden. Von den pharmakologischen beziehungsweise therapeutischen Wirkungen der Ipecacuanhapräparate auf Menschen seien nun im Nachstehenden alle, soweit dieselben als einigermassen richtig und plausibel sich bis in unsere Zeit herein Anerkennung und Geltung bewahrt haben, angeführt, in derselben Uebersicht wie die Tierexperimente.

B) DAS UNS HIER INTERESSIERENDE VON DEN BISHERIGEN VERSUCHEN AN MENSCHEN.

AA) *Applicationsstelle.*

Nach BINZ wirkt das wirksame Prinzip der Ipecacuanha reizend auf menschliche Gewebe : sehen wir nach, in wie weit darüber Erfahrungen und Beobachtungen an den einzelnen Organen vorliegen. Dass Ipecacuanha, in Form von Pulverstaub in die Augen gelangt, daselbst reizend wirkt, ist eine vielfältig beobachtete Thatsache. THAMHAYN sah sogar dabei eine Neuralgie mit vorübergehendem Aufgehobensein des Sehvermögens sich entwickeln. Bei den Apothekern ist diese Reizwirkung so gefürchtet, dass sich dieselben bei intensiverer Bechäftigung mit Ipecacuanhastaub das ganze Gesicht davor schützen; denn auch die äussere Haut wird durch stärkere Einwirkung von Ipecacuanha stark gereizt : Salben aus Ipecacuanhapulver, wiederholt auf dieselbe Hautstelle appliziert, bewirken zunächst Erythem, und schliesslich kleine, in Gruppen gestellte, stark brennende und juckende Pusteln mit einem grossen, roten Hofe, und zunächst keine Narbenbildung; nur bei sehr starker und langdauernder Anwendung wird auch die Lederhaut geschwürig, wonach sich dann allerdings Narben bilden. Auch auf Wundflächen und der Präputialschleimhaut wurde starke Irritation beobachtet. Emetin verursachte auf der Mund- und Zungenschleimhaut heftig brennende Empfindung sowie vermehrte Sekretion der Mund- und Speicheldrüsen, in den fauces aber lästige Beschwerden, wie Würgen etc. Ueber die reizende Wirkung auf andere Organe siehe das Weitere.

BB) *Magendarmkanal.*

Der von verschiedenen Beobachtern empfohlene Nutzen sehr kleiner Dosen von Ipecacuanha bei darniederliegendem Appetit und Dyspepsie, bedingt durch Anregung der Sekretion der Schleimhaut sowie der Bewegungen des Magens, wird von vielen anderen sehr bezweifelt, da sie im Gegenteil, besonders bei fortgesetztem Gebrauche Schwinden der Esslust, belegte Zunge, Druck und Unbehagen im Magen verbunden mit Angstgefühl, überhaupt Verdauungsstörungen eintreten sahen. Allgemein bekannt und anerkannt ist von Ipecacuanha beziehungsweise von Emetin deren brechenerregende Wirkung, welcher ein stark ausgesprochenes Stadium von Nausea mit dem geläufigen Symptomenkomplex vorausgehen soll. Aber schon darüber gehen die Ansichten auseinander, ob die Ipecacuanha ein wirklich sicheres und zuverlässiges Brechmittel ist. Während die einen gerade diese Eigenschaft des Mittels rühmend hervorheben,

weisen die anderen, um die gegenteilige Behauptung zu stützen, auf die übliche Verordnung der Brechwurzel mit Brechweinstein zusammen hin, sowie auf die innerhalb weiter Grenzen gelegene emetische Quantität (0,1—2,0 gr.). Dass diese Unterschiede, wenigstens zu einem Teil, bedingt sind durch den verschiedenen Gehalt der Wurzel an den wirksamen Substanzen, wird schon dadurch wahrscheinlich, dass die für Emetin angegebene brechenerregende Dosis sich innerhalb engerer Grenzen hält (0,004—0,01 gr.). Das Erbrechen selbst wird angegeben als leicht und ohne Würgen vor sich gehend, nur 1—2 mal erfolgend, obschon manche auch von anhaltendem Erbrechen berichten. Der Brechakt soll begleitet sein von vermehrter Sekretion des Pankreas, der Leber und des Duodenums, und das Abgesonderte gleichzeitig mit dem Mageninhalt hinausbefördert werden. Das Zustandekommen des Erbrechens erklärt man sich durch eine Reizung der Magenschleimhaut, sei es nun, dass die wirksamen reizenden Bestandteile direkt auf die Schleimhaut appliziert, oder bei Verabreichung der Substanzen auf einem anderen Wege als per os auf der Schleimhaut wieder ausgeschieden werden. Die beim Brechakt überhaupt unerwünschten Nebenerscheinungen, wie Kollaps, Durchfälle und sonstige Verdauungsstörungen sollen weniger ausgesprochen sein als bei anderen Brechmitteln, weshalb Ipecacuanha von jeher bei Kindern, Greisen und anderen schwächlichen Individuen bevorzugt wurde. Dass die Wirkung auch danach verschieden sei, ob man eine einzige grössere Gabe oder aber wiederholte, zeitlich verteilte, kleinere Gaben reichte, wurde ebenfalls behauptet, indem im ersteren Falle sehr rasch und sicher Erbrechen erfolge, im letzteren aber das Erbrechen später eintrete, die Uebelkeit andauernder und die Absonderungen des Magens und der Leber stärker vermehrt seien, Unterschiede, welche zum Teil wohl selbstverständlich sind. Dass die wirksamen Bestandteile der Brechwurz ausser Erbrechen auch Darmentleerungen herbeizuführen vermögen, wird so ziemlich allerseits zugestanden; ebenso sind wohl die meisten darüber einig, dass Durchfall eher nach Emetin als nach Brechwurzel erfolge und erklären diesen Unterschied in der Wirkung durch den Gehalt der Droge an Ipecacuanhasäure, durch welche die abführende Wirkung des Emetin kompensiert werde. Genannte Wirkung auf den Darm sei stärker nach öfter wiederholten, kleineren Gaben, die ohne Erbrechen zu veranlassen, in den Darm gelangen, wie umgekehrt die peristaltische Wirkung auf den Darm um so mehr ausbleiben wird, je mehr von der wirksamen Substanz durch den Brechakt vorher entleert wurde. Neigung zu Obstipation soll nach wiederholter Anwendung der Ipecacuanha nicht

zurückbleiben wie bei verschiedenen anderen Abführmitteln. Die abführende Wirkung erklärt man sich ebenso wie das Erbrechen durch Reizung der Schleimhaut und reflektorisch auf der Bahn des Darm- beziehungsweise Magenvagus zustande kommend. Die sekretionsvermehrende Wirkung der Ipecacuanha auf die Darmschleimhaut, die allerdings mehr nach Analogie des Tierexperimentes als auf Grund von wirklichen Beobachtungen am Menschen angenommen wird, wurde angewandt bei darniederliegender Verdauung, sowie gegen die verschiedensten Folgesymptome von Verdauungsstörungen. Wir kommen zu der Wirkung, welcher die Ipecacuanha ihr Bekanntwerden in Europa und ihren Namen « Ruhrwurzel » verdankt. Vielfachem Wechsel sind die Ansichten über diese antidysenterische Wirkung unterworfen gewesen. Während die Mehrzahl der Beobachter nur bei leichten Fällen in den späteren Stadien dem Mittel eine Wirkung zugestand, ist dasselbe in neuerer Zeit wieder auf das lebhafteste von verschiedenen Seiten empfohlen worden, und zwar für die chronischen Formen von Ruhr; besonders die Ruhr der Tropen soll günstig auf Ipecacuanha reagieren. Der therapeutische Nutzen bei Tropenruhr lässt sich in Wirklichkeit auch nicht leugnen; das zeigen die Resultate in Indien : in Madras war die Sterblichkeit der Dysenteriefälle gewöhnlich 71 ‰; unter der Behandlung mit Ipecacuanha wurde sie auf 13 ‰ reduziert und in Bengalen fiel sie von 80,2 ‰ auf 28,8 ‰. Viel weniger, grossen Teils sogar garnicht durch die Ipecacuanhatherapie beeinflusst wird dagegen die einheimische Ruhr. Vielleicht, dass dieser Unterschied im Erfolg bedingt ist durch die verschiedene Aetiologie der Dysenterie : die Tropendysenterie wird meist durch Amöben, die einheimische gewöhnlich durch spezifische Bazillen verursacht. Von den Versuchen, die Heilerfolge der Ipecacuanha bei Ruhr experimentell aufzuklären, sind die von KIMURA die wichtigsten, da er allein mit chemisch reiner Ipecacuanhasäure arbeitete. Er zeigte, dass diese Säure auf die Bazillen der Dysenterie nicht wirkt. Eine Prüfung der Säure auf die Amöben der Dysenterie steht leider noch aus. Nach HUSEMANN ist die Ipecacuanhasäure die Ursache, warum nach Darreichung der Brechwurzel viel seltener Durchfälle eintreten als nach Emetin. In gewisser Analogie mit der Verabreichung bei Dysenterie gab man Ipecacuanha auch bei Cholera, und bei Typhus abdominalis, im Beginn gegeben, sollte das Mittel denselben coupieren, ihm einen gelinderen Verlauf geben und eine frühzeitige Krisis herbeiführen; in den ersten drei Tagen dieser Krankheit die vollkommensten Beweise seiner Wirksamkeit liefernd, sollte letztere um so mehr abnehmen, je später das Mittel gegeben. Auch Darmkatarrhe

verschiedenster Herkunft behandelte man mit Ipecacuanha : alles dies, inwieweit mit Recht, soll dahingestellt bleiben.

cc) *Blut.*

Ueber eine Einwirkung irgend welcher Art auf dasselbe existieren keinerlei Beobachtungen. Dagegen wurden unserem Mittel blutstillende Eigenschaften zugeschrieben, die allerdings vielfach bestritten wurden und bisher noch keine befriedigenden Erklärungsversuche fanden. Weniger spärlich sind die Angaben über die Einwirkung auf den

DD) *Blutkreislauf.*

Wenn auch seltener als bei anderen Brechmitteln, konnte doch oft genug auch nach Ipecacuanhamedikation Kollaps beobachtet werden. Es lag nahe, das Zustandekommen desselben nicht so fast als eine spezifische Wirkung des Mittels, denn vielmehr als eine Folge des Brechaktes anzusehen, bedingt durch Druck auf die Aorta infolge von Kontraktion des Zwerchfells. Es war daher überraschend, als TURNBULL übereinstimmend mit NAUMANN u. a. beobachtet haben wollte, dass bei Applikation von Ipecacuanhapulver auf die von Epidermis entblösste Haut die Pulsfrequenz abnehme. An 6 gesunden Männern, welche alle 15 Minuten 0,6 gr. Ipecacuanhapulver nahmen, konstatierte ACKERMANN ein Schwanken der Pulsfrequenz mit vorwiegender Neigung zum Sinken bis zum Eintritt der Nausea, mit Eintreten der Nausea schnelle Zunahme der Frequenz bis zu bedeutender Höhe, um mit dem ersten oder zweiten Erbrechen den Höhe- und Wendepunkt zu erreichen; endlich, nach vollendetem Erbrechen abermaliges Absinken der Frequenz, welches bis zum Ende der nausea schnell, später allmählich erfolgte, so dass die Pulszahl zum Schluss der Beobachtung etwas niedriger war, als beim Beginn derselben. Dabei war der Puls durchgängig um so kleiner, je höher, um so voller, je tiefer seine Frequenz sich bewegte. — Nächst der brechenerregenden und antidysenterischen Wirkung der Ipecacuanha ist am meisten bekannt deren Einfluss auf den

EE) *Respirationstraktus.*

Das Hauptkontingent zu Beobachtungen in dieser Beziehung stellten neben Kranken von jeher Pharmazeuten, die sich mit Verarbeiten der Wurzel zu befassen hatten und dabei deren Staub einatmeten. Die dabei entstehenden Symptome werden beinahe durchweg übereinstimmend angegeben als : Niesen, Schnupfen, Heiserkeit, Kitzeln und Hustenreiz bis zum förmlichen Krampfhusten, Gefühl von Zusammenschnüren in den

oberen Luftwegen, Beklemmung, Dyspnoë, asthmatische Zustände, schwerstes Suffokationsgefühl. Dieser Zustand dauerte bald kürzer, bald länger (bis mehrere Tage), und besserte sich meistens unter reichlicher Expektoration. Von einigen Seiten wurde behauptet, dass es sich in diesen Zuständen um eine bis zu bronchitis capillaris cruposa vorgeschrittene Reizung und Entzündung der feineren Luftwege handle, da wiederholt weissen Würmern gleichende, den Abbruck der feineren bronchi darstellende Sputa, ebenfalls unter Nachlass der Erstickungserscheinungen ausgeworfen wurden. (Eigenbeobachtung von ROBERTSON.) Nebenwirkungen auf die Digestions- und Kreislaufsorgane von der oben beschriebenen Art kamen auch bei dieser Aufnahme des Mittels in den Körper vor. Der allgemein geltende Lehrsatz, dass Brechmittel in refracta dosi expektorierend wirken, zusammen mit dem oft beobachteten Zustandekommen einer zum Teil recht starken Expektoration nach Einatmung von Ipecacuanhastaub führte dazu, unser Mittel unter die Expektorantien des Arzneischatzes einzureihen. NOTHNAGEL-ROSSBACH denken sich diese expektorierende Eigenschaft in einfachster Weise so, dass das innerlich angewandte Mittel durch Reizung der Schleimhaut der Lungenluftwege Husten errege und dadurch zum Aushusten anrege. Besonders wenn bei Katarrhen der Respirationsorgane die Schleimhaut trocken und mit zähem Sekret bedeckt ist, soll nach anderen durch Ipecacuanha eine Verflüssigung des Sekrets angeregt werden, infolgedessen die Spannung nachlassen, der Hustenreiz sich mildern, der Auswurf reichlicher und bequemer aufsteigen soll. Eine noch andere Erklärung der Wirksamkeit der Ipecacuanha bei Katarrhen der Respirationsorgane geht davon aus, dass das Mittel die Fähigkeit besitze, die peripheren sensiblen Nerven minder erregbar zu machen und dadurch die von der erkrankten Schleimhaut ausgehenden, reflektorisch eine Verschlimmerung der Entzündung setzenden Reize an Intensität und Zahl zu beschränken. Bei Keuchhusten stand die Brechwurzel früher in dem Rufe eines Abortivmittels. Noch in neuester Zeit wurde Ipecacuanha angewandt zur Behandlung der Pneumonie nach der Methode von DREYFUS-BRISAC, die darauf hinausläuft, die Lungen zu entlasten (décongestionner), um dieselben zu befähigen, der Infektion Herr zu werden. PERREAU berichtet über 41 systematisch derart « mit gutem Erfolg » behandelte Fälle. Besonders, wenn die Krankheit von Anfang an mit Ipecacuanha behandelt wurde, sah PERREAU « gute » Erfolge, wie Verminderung der Dyspnoë und des Schmerzes, Vermehrung und Erleichterung der Expektoration, Verschwinden der rubiginösen Farbe des Auswurfs, Sinken der Temperatur. Emetin eignete sich bei genannten

Versuchen besser als Cephaëlin. Kranke mit bemerkenswerten Defekten im Digestionstraktus und ausgesprochenen Herzfehlern waren für die Behandlung nicht geeignet. Wie viel von den günstigen Symptomen bei den genannten Untersuchungen als Wirkung der Ipecacuanhaalkaloide anzusehen ist, darüber lässt sich hier nicht aburteilen. Aber auch im günstigsten Falle sind die Erfolge teuer genug erkauft durch die schädigenden Nebenwirkungen auf den Verdauungsapparat und besonders aufs Herz, von welch letzterem ja gerade bei der Pneumonie so viel, in vielen Fällen sogar alles abhängt. Die Respiration wurde bei den schon erwähnten Versuchen ACKERMANNS im allgemeinen zu derselben Zeit frequenter wie der Puls oder aber weniger frequent; sie stieg aber verhältnissmässig nie so hoch wie die Pulsfrequenz. — Die Wirkung auf das

FF) *Nervensystem*,

soweit eine solche überhaupt beobachtet wurde, wird als eine herabstimmende angegeben, sich äussernd in Gähnen, Schläfrigkeit, Beruhigung bei Krämpfezuständen verschiedener Art, und zwar soll die beruhigende Wirkung nur der Wurzel zukommen, nicht dem Emetin; besonders bei Krampfwehen findet Ipecacuanha ja heutzutage noch ziemlich verbreitete Anwendung in Form des bekannten pulvis Doweri (Ipecacuanhae opiatus). Allerdings berichtet STRUMPF von der Frau eines Apothekers, bei welcher das in ihrer Nähe vorgenommene Einschütten von Ipecacuanhapulver Zuckungen hervorrief, welche gegen acht Tage andauerten. Warum sollten dieselben aber nicht einfach hysterischer Natur gewesen sein können, eine Vermutung, die schon durch die lange Dauer der Krämpfe nahe gelegt wird! — Die

GG) *Temperatur*

verhält sich nach ACKERMANN bei Ipecacuanhagebrauch im wesentlichen ebenso, wie unter normalen Verhältnissen, während nach DUMÉRIL, LECOINTE und DEMARQUAY nauseose Dosen ein geringes Sinken, Dosen von 1,8 Gramm der Wurzel aber ein Ansteigen der Körperwärme um 1—2° bedingten. — Von der

HH) *Ausscheidung*

der Ipecacuanhaalkaloide und eine etwa damit verbundene Wirkung auf drüsige Organe ist nichts bekannt. Nur wurde von einigen eine Anregung der Hauttätigkeit und Schweissbildung hervorgehoben und darum die Ipecacuanha bei unkomplizierten Erkältungszuständen der verschiedensten Art empfohlen und angewendet.

Dass wiederholt gerade auch bei Ipecacuanha Idiosynkrasie beobachtet werden konnte, sei nur kurz erwähnt.

Als Gegengifte bei einer etwaigen Ipecacuanhavergiftung werden von STRUMPF angegeben gerbstoffhaltige Arzneien, indem Gerbsäuren mit Emetin unlösliche Verbindungen eingehen.

Eine Besprechung der Indikationen, welche sich aus den angeführten, bisherigen Beobachtungen an Menschen für die Anwendung der Ipecacuanha in der Praxis ergeben, in einem besonderen Kapitel unterblieb, weil das hierüber zu Erörternde grösstenteils im Vorhergehenden schon enthalten ist.

3. Eigene Beobachtungen an Menschen.

Die im Vorhergehenden zusammengestellten Beobachtungen und Erfahrungen über die Wirkungen der Brechwurzel und ihrer Bestandteile an Menschen sind im Laufe der Zeit mehr oder weniger gelegentlich und im einzelnen gewonnen, aufgezeichnet und auf die Weise gesammelt worden; systematische und methodische Untersuchungen an Menschen zum Zwecke einer genauen und sicheren Erkenntnis der Wirkungen existieren nur hinsichtlich der Wirksamkeit der Ipecacuanha beziehungsweise der Ipecacuanhasäure bei Dysenterie, sowie der Einwirkung der Brechwurzel und deren alkaloidischen Substanzen auf Puls, Respiration und Temperatur in Form einer Dissertation von ACKERMANN (Rostock, 1856). Mit den einzelnen, von einander getrennten Alkaloiden, die erst 1894 rein dargestellt worden waren, machte meines Wissens solcherlei Versuche bisher nur PERREAU. Gerade diese Lücke möchte ich ausfüllen.

So sehr es nun im Interesse einer genaueren Dosierung und vielleicht überhaupt einer rationnelleren Medikation gelegen wäre, statt der Brechwurzel deren beide Alkaloide Cephaëlin und Emetin, oder vielleicht nur eines derselben in die Praxis einzuführen, so steht diesem Wunsche doch hindernd im Wege einmal die leichte Zersetzlichkeit beider Alkaloide, sodann, wenigstens vorerst, deren hoher Preis (1), so dass die nachfolgenden Versuche, soweit dieselben überhaupt zu einem Resultate kommen, zunächst mehr theoretisches als praktisches Interesse bieten. Wenn ich dabei weit hinter dem zurückgeblieben bin, was sich überhaupt hätte erreichen lassen und ich selbst zuerst mir vorgenommen hatte, bitte ich das durch die ungünstigen äusseren Verhältnisse zu entschuldigen,

(1) Die beiden Alkaloïde kosten bei MERCK (hergestellt nach Dr PAUL) à 1 Gramm: das Emetinum hydrochloric. 4,50 M., das Cephaëlinum hydrochloric. 9,00 M.

nicht in letzter Linie auch durch das Krankenmaterial (Volkslungenheilstätte, nachher Provinzialirrenanstalt), welches sich ausserdem nur insoweit zu Versuchszwecken hergeben wollte, als keine subjektiv unangenehmen Wirkungen von den Mitteln bekannt waren. Bei sämtlichen, in der Heilstätte befindlichen Lungenkranken liess ich zunächst mehrere Wochen vor Beginn der Versuche stets genau die Tagesmenge des Auswurfs nach dem von jedem Patienten jederzeit mit sich zu führenden und einzig und allein zur vorläufigen Beseitigung des Auswurfs zu benützenden, von 10 zu 10 c.c. graduierten DETTWEILER'schen Taschenspuckfläschchen bestimmen und für jeden Tag auf dem Rande der Temperaturkarte eintragen. Nach Ablauf der genannten Zeit wurden diejenigen Temperaturkarten, auf welchen während der ganzen Zeit die Tagesmenge des Auswurfs als = 0 oder sich gleich bleibend angegeben war, gesammelt und von den Eigentümern der Karten nur diejenigen berücksichtigt, deren krankhafter Lungenbefund ein möglichst vorgeschrittener war, also dem Stadium II und III der bei uns gebräuchlichen Einteilung TURBANS entsprach. Bei dieser Auslese leitete mich der Gedanke, dass, wenn überhaupt, so am ehesten bei längere Zeit vorher gänzlich fehlendem oder quantitativ sich konstant gebliebenem Auswurf und möglichst weit vorgeschrittener Erkrankung eine womöglich zahlenmässig nachweisbare expektorierende Wirkung der Alkaloide festzustellen sei. Hatte ich doch oft genug Gelegenheit gehabt, zu beobachten, wie unter solchen Verhältnissen bei Behandlung mit Neutuberkulin KOCH Auswurf überhaupt erst zustande kam, oder die bisherige Menge desselben beträchtlich vermehrt wurde, so schon bei Patienten mit verhältnismässig geringem bis kaum nachweisbarem Lungenkatarrh, besonders aber bei Leuten mit weiter vorgeschrittener Erkrankung. Letztere Beobachtung machte ich auch bei einzelnen Kranken, welche vor (gegen meine Absicht) oder nach den bei denselben mit den Ipecacuanhaalkaloiden angestellten Versuchen mit Neutuberkulin KOCH behandelt wurden. Dass die mit Cephaëlin und Emetin behandelten Patienten gleichzeitig anderweitig medikamentös nicht behandelt, beziehungsweise entgegen meiner Absicht doch medikamentös behandelte von den Versuchen ausgeschlossen wurden, ist selbstverständlich. Unter den nach Massgabe des Auswurfs und des Lungenbefundes ausgesuchten Leuten berücksichtigte ich endlich nur solche, von deren Intelligenz und Willfährigkeit für die Versuchsresultate und deren Zuverlässigkeit am meisten zu erhoffen war. Den nach diesen Gesichtspunkten ausgesuchten Kranken teilte ich sodann mit, dass ich beabsichtige, an ihnen Versuche anzustellen mit den beiden chemisch reinen, wirksamen

Bestandteilen eines Arzneimittels, welches heute noch in der Mehrzahl der Fälle verordnet werde, bei denen es darauf ankomme, auf Husten und Auswurf einzuwirken; *dass ich auf niemanden irgend welchen Zwang oder Druck ausübe, sondern es gänzlich dem freien Willen eines jeden überlasse, an den Versuchen sich zu beteiligen oder nicht;* dass aber im Falle der Beteiligung alles darauf ankomme, genau auf alle, wenn scheinbar auch noch so geringfügigen Veränderungen am eigenen Körper und im Befinden zu achten und sich in den Aussagen und der Berichterstattung darüber ja nicht gegenseitig beeinflussen zu lassen.

A) Versuche mit Eingabe von Emetin.

Es ergab sich schliesslich die Zahl von 18 Versuchspatienten, die zunächst jeden Tag 3 mal, morgens, mittags und abends antreten mussten, damit ich jedesmal jedem derselben eigenhändig aus ein und demselben Tropfglas von ein und derselben wässerigen 1 %-igen, frisch bereiteten Emetinlösung eine von Dosis zu Dosis gewöhnlich um 1 Tropfen solange, bis zu unangenehme subjektive Empfindungen eintraten, steigende Anzahl von Tropfen in 15 bis 20 c.c. Wasser verabreichen konnte. Bei diesem Vorgehen hatte ich die sicherste Garantie, nicht nur, dass die Tropfen auch wirklich eingenommen wurden, sondern auch dass die Dosierung eine möglichst korrekte und gleichmässige war; ausserdem befanden sich bei diesem Massenverfahren alle Patienten möglichst unter denselben äusseren Verhältnissen (der Witterung etc.). Vor jeder folgenden Verabreichung der Tropfen wurde jeder Kranke allein über die etwa an sich verspürten und überhaupt in Frage kommenden Wirkung examiniert, *wobei aber durch möglichst weit gefasste Fragestellung ein etwaiges « Hineinfragen » einer speziellen Wirkung vermieden wurde*, und die Angabe in ein für jeden Patienten besonderes, für alle etwaigen Detailwirkungen rubriziertes Schema eingetragen. Die geringste als Einzeldosis gegebene Tropfenzahl(1) war 3, die höchste 11, wie nachstehende Tabelle zeigt. Es wurden nämlich verabfolgt :

Im ganzen 2 mal je 11 Tropfen bei zus. 2 Pat. — ohne Erfolg 1 mal bei zus. 1 Pat.
» » 6 » » 8 » » » 5 » — » » 3 » » » 3 »
» » 7 » » 10 » » » 3 » — » » 0 » » » 0 »
» » 9 » » 9 » » » 5 » — » » 2 » » » 1 »

(1) Bei dem zu den Versuchen benutzten Tropfglas waren 10 c.c. destillierten Wassers = 125 Tropfen; daraus resultiert der Gehalt eines Tropfens einer 1 % Lösung als $^1/_{1250}$ Gramm oder 0,8 mgr. Emetin (beziehungsweise Cephaëlin). Beide Alkaloide wurden in Form ihrer salzsauren Salze verwendet.

Im ganzen	11 mal je	7 Tropfen bei zus.	8 Pat.	— ohne Erfolg	4 mal bei zus.	4 Pat.
» »	16 » »	3 » » »	10 »	— » »	4 » » »	4 »
» »	18 » »	4 » » »	9 »	— » »	1 » » »	1 »
» »	28 » »	6 » » »	14 »	— » »	3 » » »	3 »
» »	50 » »	5 » » »	18 »	— » »	17 » » »	12 »

Sonach wurde eine Wirkung nur verspürt :

1 mal	nach je 11 Tropfen	von zus. 1 Pat.
3 »	» » 8 »	» » 3 »
7 »	» » 10 »	» » 3 »
7 »	» » 9 »	» » 4 »
7 »	» » 7 »	» » 5 »
12 »	» » 3 »	» » 6 »
17 »	» » 4 »	» » 9 »
25 »	» » 6 »	» » 11 »
33 »	» » 5 »	» » 14 »
112 mal		von 17 Pat.

In diesen 112 Fällen wurden im ganzen 636 Tropfen abgegeben; *daraus resultiert als wirksame Durchschittstropfenzahl 5,678, entsprechend 4,5 mgr. Alkaloid.* Letztere Zahl gibt einigermassen eine Anschauung davon, welche Dosis im Durchschnitt, beziehungsweise im einzelnen nötig war, um eine ganz deutliche Emetinwirkung zu bekommen bei tunlicher Vermeidung zu unangenehmer subjektiver Erscheinungen, wie Uebelkeit oder sogar Erbrechen, in welcher Absicht stets bei der Dosierung vorgegangen wurde. Nach der geringsten Einzelgabe von 3 Tropfen, gegeben mit Erfolg in 12 Fällen bei zusammen 6 Patienten, wurde von letzteren angegeben :

9 mal *Kitzeln und Kratzen im Hals,*
7 » Druck in der Magengegend,
6 » Aufstossen,
6 » *Hustenreiz,*
5 » Uebelkeit (1 mal sich steigernd bis zu Brechreiz),
5 » Kopfschmerzen,
3 » Brennen in der Mund- und Rachenhöhle,
3 » *vermehrte Sekretion in der Mundhöhle,*
3 » *bessere Lösung des Auswurfs,*
2 » Appetitlosigkeit,
1 » Schnupfen.

Nach der höchsten Einzeldosis von 11 Tropfen, gegeben je 1 mal bei 2 Kranken, verspürte der eine von beiden gar keine Wirkung, der andere Brennen in Mund- und Rachenhöhle, Aufstossen, Kneifen im Leib, Appetitlosigkeit und Schnupfen.

Die der Frequenz nach häufigste, und in dieser Beziehung mittlere Tropfenanzahl zeigt sich schon bei flüchtiger Betrachtung obiger Tabellen als in der Nähe von 5 Tropfen, bei Berechnung der Durchschnittsquantität aus sämtlichen wirksamen Dosen aber als 5,678, also zwischen 5 und 6 Tropfen gelegen. Um eventuell ein Bild von den Symptomen nach dieser mittleren Tropfenzahl zu erhalten, stellte ich die Erscheinungen zusamen, welche nach Verabreichung von 5 und 6 Tropfen auftraten. In den 78 Fällen dieser Art wurde 21 mal von zusammen 12 Kranken keine Wirkung verspürt; in den übrigen Fällen wurde von zus. 15 Leuten angegeben :

35 mal Kopfschmerzen,
30 » Uebelkeit (in 10 Fällen bis zu Brechreiz sich steigernd),
24 » Aufstossen,
21 » Kitzeln und Kratzen im Hals,
21 » Schläfrigkeit und Müdigkeit bis Mattigkeit,
18 » vermehrte Sekretion in der Mundhöhle,
17 » Brennen in der Mund- und Rachenhöhle,
17 » Druck in der Magengegend,
15 » vermehrter Hustenreiz,
14 » leichtere Lösung des Auswurfs,
11 » Druck auf der Brust, Beklemmung, Kurzatmigkeit,
7 » Gefühl von Weichheit, Ziehen, Kneifen bis Schmerz im Abdomen,
6 » Schmerz in der Ileocökalgegend (von ein und demselben Kranken!)
5 » Erbrechen,
5 » Appetitlosigkeit,
je 1 » Brennen im Magen, belegte Stimme, vermehrte Transpiration, Frieren.

Ueberhaupt verabreicht wurden zusammen 836 Tropfen in 147 Fällen, darunter 35 mal ohne Wirkung bei zusammen 15 Patienten. In den übrigen Fällen wurden angegeben :

zus. 55 mal von 16 Kranken Uebelkeit, welche sich zusammen 17 mal bei 7 Kranken bis zu Brechneigung steigerte,
» 54 » » 10 » Kopfschmerzen,
» 46 » » 11 » Aufstossen,
» 46 » » 13 » Kitzeln und Kratzen im Halse,
» 34 » » 6 » vermehrter Hustenreiz,
» 33 » » 8 » Brennen in Mund und Rachen,

zus.	33	mal	von	7	Kranken	vermehrte Sekretion in der Mundhöhle,
»	33	»	»	10	»	Druck in der Magengegend,
»	28	»	»	6	»	Schläfrigkeit, Müdigkeit bis Schlappheit,
»	25	»	»	8	»	Beschwerden im Abdomen wie Kneifen, Kollern, Ziehen, Knurren, Gefühl von Weichheit (darunter 6 mal von 1 Kranken Schmerz in der Ileocökalgegend),
»	15	»	»	5	»	Druck auf der Brust, Beklemmung bis Kurzatmigkeit,
»	11	»	»	4	»	Appetitlosigkeit,
»	8	»	»	6	»	Erbrechen,
»	7	»	»	2	»	Schnupfen,
»	5	»	»	4	»	Bessere Lösung des Auswurfs,
»	5	»	»	2	»	Stechen in der Brust,
»	2	»	»	2	»	Aufregung,
»	2	»	»	2	»	Frösteln,
je	1	»				Schwindel, Schwitzen.

Die vorgeführten Tabellen sagen grösstenteils von selbst das Nötige; nur noch einige wenige ergänzende Worte dazu! Ich bin mir wohl bewusst, dass das statistisch zusammengestellte Material zu gering ist, um weitergehende, sichere Schlüsse darauf aufbauen zu können. Auch könnte man es als Willkür bezeichnen, mit den von den Patienten gemachten Angaben, weil in manchen Fällen bei verschiedenen Leuten inhaltlich sich nicht deckend, zahlenmässig zu rechnen : demgegenüber wurde aber *gänzlich vermieden, den Kranken für ihre Empfindungen Bezeichnungen und Ausdrücke an die Hand zu geben,* letztere vielmehr in dem Wortlaut zu Protokoll genommen, wie sie spontan von den Leuten geäussert wurden. Weniger zahlreich angegebene Symptome haben natürlich um so weniger Berechtigung, als Emetinwirkung gedeutet zu werden, in je weniger Fällen und bei je weniger Patienten sie auftraten, andererseits je häufiger bei Lungentuberkulose als Begleiterscheinungen oder auch sonst zufällig bei Gesunden sie sich finden, wenngleich bei jedem einzelnen Verhör möglichst zu eruieren gesucht wurde, ob eine Empfindung nicht auch anderwie, denn als Emetinwirkung gedeutet werden konnte. Speziell wird man aus diesen Gründen die *Häufigkeit der Angaben über Beklemmung, Stechen in der Brust, Frieren*, etc. mit gutem Recht geringer ansetzen, beziehungsweise zum Teil sogar den ursächlichen Zusammenhang mit Emetin bezweifeln dürfen, da ausserdem ein Teil der Angaben doch auf Suggestion beruhen könnte, entsprechend der den Leuten gemachten Mitteilung, dass

beide Mittel vielleicht Husten und Auswurf beeinflussen könnten. In den nach Massgabe der Höhe der Dosis gemachten Zusammenstellungen zeigen sich überall *qualitativ im wesentlichen dieselben Symptome*, wenn auch in dem Verhältnis der Häufigkeit der einzelnen zum Teil grosse Unterschiede bestehen, weniger bei ein und demselben Individuum, als hauptsächlich bei verschiedenen Versuchspersonen. Solch *grosse Unterschiede*, hauptsächlich bei verschiedenen Personen, sehen wir auch *bezüglich der bis zu einer deutlichen Wirkung notwendigen Dosis:* beispielsweise machten einmal 3 Tropfen Brechreiz, während ein ander Mal bei einem andern Kranken 11 Tropfen gänzlich wirkungslos blieben(1). Da kein Grund einzusehen ist, warum genannte Eigentümlichkeiten nur dem Emetin zukommen sollten, wird hierdurch schön illustriert, wie bei der Anwendung und Wirkung eines Arzneimittels, weniger bei derselben als hauptsächlich bei verschiedenen Personen in qualitativer Beziehung nicht allein die betreffende chemische Substanz, sondern auch die *eigenartige Reaktion des betreffenden Organismus* in Betracht kommt; in quantitativer Hinsicht liesse sich so vielleicht ein Teil der Unterschiede in der Wirkung von Arzneisubstanzen bei verschiedenen Personen durch eine weniger der stereotypen Zahl der allüblichen Dosis als dem betreffenden *Individuum angepasste Dosierung* beseitigen. Trotz der verschiedenen Reaktion auf Emetin seitens verschiedener Patienten wurde im folgenden wenigstens der Versuch gemacht, an Durchschnittszahlen zu eruieren, in welcher *Reihenfolge mit Steigerung der Dosis die Symptome* auftreten, welche wir im allgemeinen bereits als Emetineinwirkungen kennen gelernt haben. Es trat nämlich auf im Durchschnitt

nach	5,030	Tropfen	bei **33**	Fällen	— vermehrte Sekretion der Mundhöhle
»	5,058	»	» 17	»	— Brechneigung
»	5,117	»	» **34**	»	— vermehrter Hustenreiz
»	5,222	»	» **54**	»	— *Kopfschmerzen*
»	5,369	»	» **46**	»	— *Aufstossen*
»	5,392	»	» 28	»	— Müdigkeit
»	5,520	»	» 25	»	— Beschwerden im Abdomen
»	5,636	»	» **55**	»	— *Uebelkeit*
»	5,695	»	» **46**	»	— Kratzen im Hals
»	5,787	»	» **33**	»	— Brennen in Mund- und Rachenhöhle
»	5,848	»	» **33**	»	— Druck in der Magengegend

---

(1) Die Versuchspatienten waren beinahe durchgehends kräftige Männer in den besten Jahren, sodass die Verschiedenheit in der Wirkung durch eine verschiedene äussere Konstitution der Kranken nicht erklärt werden kann. Unter denjenigen, welche als etwas schwächlicher gebaut bezeichnet werden konnten, befanden sich sogar einige, welche die höheren und höchsten Gaben ertrugen.

nach 5,909 Tropfen bei 11 Fällen — Appetitlosigkeit
» 6,133 » » 15 » — Druck auf der Brust, Beklemmung, Kurzatmigkeit
» 6,500 » » 8 » — Erbrechen.

Wie man sieht, sind die drei am häufigsten beobachteten Wirkungen solche, welche uns ausserordentlich kopfscheu machen müssen, den alten Schlendrian der internen Ipecacuanhaverabfolgung als Expektorans weiterfortzusetzen, denn *wir müssen stets befürchten, Kopfschmerzen, Uebelkeit und Aufstossen mit in Kauf zu nehmen*, wofern wir überhaupt expektorierende Wirkung bei dieser Applikationsart erzielen wollen.

Von den anderen Symptomen sei zunächst das Erbrechen besprochen, das bei 6 Kranken im ganzen 8 mal sich einstellte, nämlich 1 mal nach 5, 4 mal nach 6, 2 mal nach 7, 1 mal nach 9 Tropfen. Dasselbe erfolgte frühestens 10, spätestens 35—40, im Durchschnitt 24,6 Minuten nach Einnehmen der Tropfen. Ein Unterschied in dem Erbrechen bezüglich der Tageszeit war nicht zu bemerken. Die brechenerregende Dosis war im Vergleich zu den übrigen, bei denselben Kranken verabreichten grössten Gaben, welche kein Erbrechen verursachten, zweimal die höchste, einmal um 1 Tropfen niedriger, in den übrigen Fällen ebenso gross. Das Erbrechen wurde 1 mal als ganz plötzlich, 2 mal als leicht von statten gehend, die Dauer desselben 1 mal auf 5, 1 mal auf 6—7 (c. 6 Stösse), 1 mal auf 10 Minuten angegeben. Zwei Patienten berichteten über eine nachfolgende Uebelkeit, welche bei dem einem 1 1/2 Stunden, bei dem andern einen ganzen Abend angehalten haben soll.

Bezüglich der expektorierenden Wirkung haben sich die Erwartungen gar nicht erfüllt, die man vielleicht auf das Emetin hätte setzen können. *Bei keinem Patienten trat überhaupt eine nennenswerte Vermehrung des Auswurfs ein;* in den vereinzelten Fällen, in welchen man zuerst geneigt sein konnte, eine geringfügige Vermehrung des Auswurfs als Emetinwirkung anzusehen, zeigte sich bei näherem Zusehen oder Befragen, dass eine solche mehr oder weniger oft auch vor oder nach den Versuchen ohne irgend welche nachweisbare Ursache stattgefunden hatte, so dass dieselbe auch bei den Versuchen als eine *zufällige* angesehen werden darf. *Aehnliches gilt von einem Teil der Angaben über Hustenreiz.* Wenn überhaubt, so war bei der labilen *Temperatur* eines Phthisikers und den 2-stündlichen, wochenlang vor, während und nach den Versuchen angestellten Temperaturmessungen eine nachweisbare Beeinflussung der Körperwärme durch Emetin zu erwarten. Aber die in dieser Beziehung in Betracht kommenden Schwankungen um wenige Zehntel (Celsius) waren nicht nur bei verschiedenen, sondern auch bei denselben Kranken zu verschiedenen Zeiten sich gerade entgegen-

gesetzt und konnten bei genauerer Betrachtung eines längeren Temperaturverlaufs auch ausserhalb der Versuchszeit wiederholt nachgewiesen werden, ohne dass ein plausibler Grund dafür anzugeben gewesen wäre. Nicht einmal in den Fällen, in welchen es bis zu Erbrechen gekommen war, zeigte die Temperatur etwas Auffälliges und war ein etwaiger *Kollaps*, über den übrigens auch von niemand berichtet wurde, auch niemals in der Temperatur angedeutet. Zu Ende der Versuche wurden alle Patienten einer genauen *Lungenuntersuchung* unterzogen, im Vergleich zu dem zu Anfang der Versuche konstatierten Befunde mit negativem Resultat. *Auch der am Schlusse der Emetinbehandlung sich ergebende Bazillenbefund in den Sputa hatte sich natürlich nicht verändert.* Endlich wurde gegen Ende der Versuche der *Urin* von 14 Patienten, welche vollständig oder beinahe bis zum Schlusse ausgeharrt hatten, auf Eiweiss und Zucker untersucht; während die Untersuchung auf Zucker ein negatives Resultat ergab, zeigte sich nach der Probe mit Essigsäure und Ferrocyankaliumlösung und mehrstündigen Stehen der Proben ein minimaler, aber doch wahrnehmbarer weisser Bodensatz, den ich, falls es sich nicht um das eingenommene Alkaloid gehandelt hat, nicht anders, denn als Albumen zu deuten wüsste; Cylinder liessen sich in den Sedimenten natürlich nicht nachweisen. Vermehrte *Stuhlentleerungen* infolge von Emetingebrauch konnten mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden.

B) VERSUCHE MIT EINGABE VON CEPHAËLIN.

Ausgehend von der Behauptung LOWINS : « Emetin ist ein gutes Expektorans, während Cephaëlin als Brechmittel den Vorzug verdient », welche sich selbst wieder zum Teil auf die Versuchsresultate von WILD und auch von PAUL und COWNLEY stützt, hatte ich absichtlich zuerst mit Emetin Versuche angestellt, um wenigstens bei diesem, wegen seiner angeblich besseren expektorierenden Wirkung wichtigeren Mittel einigermassen zu Resultaten gelangt zu sein, wenn der Widerwille der Patienten zahlreichere Versuche mit Cephaëlin unmöglich machen sollte, wie dies in Wirklichkeit auch der Fall war. Die Versuche mit Cephaëlin sollten in ganz analoger Weise angestellt werden wie mit Emetin; es gelangten aber im ganzen nur 135 Tropfen in 42 Fällen bei zusammen 12 Patienten zur Ausgabe, namlich :

7	mal	je 5	Tropfen	bei	zusammen	7	Patienten,
8	»	» 4	»	»	»	8	»
13	»	» 2	»	»	»	10	»
14	»	» 3	»	»	»	11	»

Dabei wurde in 24 Fällen von insgesamt 10 Patienten keine Wirkung verspürt, nämlich :

5 mal nach je 3 Tropfen
6 » » » 2 »
6 » » » 4 »
7 » » » 5 »

Es waren danach nur wirksam :

2 mal je 4 Tropfen bei zusammen 2 Patienten
7 » » 2 » » » 6
9 » » 3 » » » 7

Von Symptomen wurde angegeben :

9 mal Kopfschmerzen von zusammen 4 Patienten
5 » Uebelkeit » » 4 »
4 » Aufstossen » » 3 »
3 » vermehrte Sekretion in der Mundhöhle von 1 Pat.
3 » Erbrechen von zusammen 3 Patienten
3 » Brechreiz » » 3 »
3 » Müdigkeit » » 3 »
3 » belegte Stimme » » 1 »
2 » Aufregung » » 2 »
je 1 » Kitzeln und Kratzen im Halse, Gefühl einer besseren Lösung des Auswurfs, Schnupfen, Schwindel.

Erbrechen stellte sich je einmal nach 3/4, 1, bezw. 1 1/2 Stunden ein und wurde 2 mal als plötzlich, je einmal als leicht, mit Schwindel, bezw. ohne vorangehende Uebelkeit vor sich gehend angegeben. Da, wie oben schon erwähnt. die meisten Ansichten dahin gehen, dass *Durchfälle* eher nach Verabreichung von Emetin als von Brechwurzel zustande kommen, ***bei meinen Versuchen mit dem reinen Emetin vermehrte Stuhlentleerung als Emetin_ wirkung aber nicht konstatiert werden konnte***, lag von vorneherein die Vermutung nahe, dass genannte Wirkung dem Cephaëlin zuzuschreiben sei, da eigentlich alle Angaben über Durchfälle nach Emetin von Autoren stammen, welche mit « Emetin » operiert hatten, von dem das Cephaëlin noch nicht getrennt war. ***Aber auch das Cephaëlin brachte bei meinen Versuchen die vermutete Wirkung auf den Darm nachweisbar nicht hervor.*** Desgleichen wurde durch Cephaëlin die *Körperwärme* in nachweisbarem Masse nicht beeinflusst. Bezüglich des weiterhin über Cephaëlin noch zu Sagenden verweise ich auf die Angaben bezüglich der Emetinversuche.

Von den angeführten Massenversuchen abgesehen möchte ich die

Anwendung unserer Alkaloide in 2 *einzelnen Fällen* nicht ganz übergehen, von denen der eine eine langwierige, gleichmässig verlaufende Hämoptoë betraf, der andere einen jungen Mann, dessen Zustand wir nach anfänglicher Fehldiagnose bald als eine mit Gangrän der linken hinteren unteren Partien komplizierte Tuberkulose der Lungen erkannten. Derselbe bekam von der 1 prozentigen Emetinlösung 3 mal täglich eine von Tag zu Tag um 1 Tropfen steigende Tropfenanzahl; die Anfangsdosis war 5 Tropfen. Am morgen des 5 Versuchstages hatte der Patient, um die am vorhergehenden Abend aus Versehen nicht zu sich genommene Anzahl von 8 Tropfen nachzuholen, *auf einmal 17 Tropfen* genommen. Die Folgen blieben nicht aus : bald nach dem Einnehmen stellte sich Nausea, Wärmegefühl in den oberen Verdauungswegen, Kopfschmerzen, 1/2 Stunde nach der Aufnahme *Erbrechen ein, das ganz schnell und ohne Beschwerden vor sich ging und kein Unbehagen im Gefolge hatte.* Bei den vorhergegangenen niederen Dosen war wiederholt Brennen in Mund- und Rachenhöhle, Trockenheit im Halse und vermehrte Speichelsekretion angegeben worden. Die schon erwähnte *Hämoptoë* schien ihres gleichmässigen Verlaufs wegen nicht nur zu einer Beobachtung über die blutstillende Wirkung beider Alkaloïde, sondern auch zu einem Vergleich zwischen beiden in dieser Beziehung geeignet. Da eine länger dauernde Hämoptoë für Laien (den Kranken selbst in erster Linie sowie seine Umgebung) immer ernster aussieht, als sie in Wirklichheit ist, unterliess ich dem Patienten gegenüber die Mitteilung, dass es sich um Versuche handle. Gerade darum hielt ich den Fall für bemerkenswert, weil er zeigt, welch grosse Rolle bei einem Arzneimittel die *Suggestion* spielt : infolge der an je einer Reihe von Tagen erfolgten Verabreichung von Emetin bezw. Cephaëlin verspürte der Kranke nämlich nicht nur eine bedeutende Verminderung des Hustenreizes, auch die vorher bestehenden, in obiger Tabelle so häufig als Alkaloïdwirkung angegebenen Kopfschmerzen verschwanden und die Menge des ausgehusteten Blutes verminderte sich bedeutend nach Angabe des Kranken, obgleich die objektive Messung von letzterem nichts nachweisen konnte. Nach der Dosis von 5 Tropfen einer 1 prozentigen Cephaëlinlösung trat einmal 1 Stunde nach der Darreichung Erbrechen ein, das leicht vor sich ging und kein Unbehagen im Gefolge hatte.

Schon der Umstand, dass man bei der Verabreichung einer sonst einigermassen wirksamen Dose beider Alkaloïde nie vor dem Eintritt des Brechaktes gesichert ist, der eine etwa schon zum Stehen tendierende Blutung wieder neu anfachen kann, *kontraindiziert die beiden Mittel als blutstillende, selbst wenn sie an sich diese Eigenschaften hätten.*

C) Versuche mit Suppositorien beider Alkaloïde.

Hauptsächlich wegen des Widerspruchs meiner angeführten Versuchsresultate mit den Angaben früherer Autoren, dass unsere Alkaloïde innerlich gegeben abführend wirken, liess ich beide noch in Form von *Suppositorien bei einer Anzahl von mit einfacher Obstipation behafteten Geisteskranken* anwenden, um zu sehen, ob vielleicht bei dieser Anwendungsweise Stuhlentleerungen auftreten, daneben die stille Hoffnung hegend, auf diese Weise vielleicht noch zu anderweitigen neuen Gesichtspunkten zu gelangen. Da auf subjektive Angaben von Geisteskranken im allgemeinen so gut wie nichts zu geben ist, legte ich nur Wert auf genaueste Beobachtung objektiv nachweisbarer Wirkungen, welche durch ein sehr erfahrenes und zuverlässiges Pflegepersonal hinlänglich garantiert war; ausserdem wurden zu den Versuchen nur Kranke gewählt, die, unter beständiger Aufsicht, von selbst die Neigung hatten, die Suppositorien bei sich zu behalten. Um in bequemster Weise jederzeit eine beliebig hohe Dose applizieren lassen zu können, liess ich nach dem Vorbild eines Gewichtssatzes eine Menge Suppositorien à 1, 2, 5, 10 und 20 Milligramm beider Substanzen herstellen und zwar, um eine etwaige Fettwirkung auf den Darm möglichst auszuschalten, von dem höchsten Einzelgesamtgewicht von 1 Gramm. So wurde gegeben von *Cephaëlin*:

5 mal 1 Milligramm
4 » 2 »
4 » 3 »
1 » 4 »
3 » 5 »
2 » 6 »
2 » 7 »
4 » 10 »
3 » 15 »
1 » 20 »
2 » 25 »
2 » 30 »
2 » 35 »
2 » 40 »
1 » 45 »

mit nachstehendem Erfolge: 13 mal, nämlich:

1 mal nach 1 Milligramm
1 » » 6 »

1	mal	nach	10	Milligramm
1	»	»	20	»
2	»	»	25	»
2	»	»	30	»
2	»	»	35	»
2	»	»	40	»
1	»	»	45	»

wurde durchschnittlich 4—7 Stunden nach Einführung der Suppositorien der Abgang einer geringen Menge einer fettigöligen Masse (die verflüssigte, aber nicht resorbierte Kokaobutter), 6 mal ausserdem noch von ganz wenig Kotmasse beobachtet. Bei den Gaben von 20 Milligramm aufwärts, nach denen, wie ein Vergleich beider vorstehenden Tabellen zeigt, stets genannter fettig-öliger Abgang stattfand, zeigte sich meistens ausserdem noch Drang zu Stuhlentleerung, ohne aber von Erfolg begleitet zu sein; denn nur in 2 Fällen traten überhaupt eigentliche Stuhlentleerungen ein, das eine mal 3 1/2 Stunden nach Applikation von 1, das andere mal 9 bezw. 13 1/2 Stunden nach Applikation von 15 Milligr. Cephaëlin, wovon weder die erstere wegen der geringen, sonst unwirksamen Dose, noch die beiden letzteren wegen der zu langen Zeitdauer von der Applikation an bis zum Eintritt der Entleerungen als Cephaëlinwirkung gedeutet werden können. Einmal wurde 18—19 Stunden nach Einführung von 35 Milligr. Cephaëlin Erbrechen beobachtet, das aber von der betreffenden Kranken selbst auf die kurz vorher zu reichlich aufgenommene Mittagsmahlzeit zurückgeführt wurde. Dass das Erbrechen nicht auf das Cephaëlin zu schieben war, geht des weiteren daraus hervor, dass dieselbe Kranke später 40 Milligr. Cephaëlin per rectum erhielt, ohne dass es zu Erbrechen oder auch nur zu Klagen über Uebelkeit gekommen wäre; eine andere, sonst leicht zu Erbrechen neigende Kranke bekam sogar die höchsten Gaben von 45 und 40 Milligr. Cephaëlin, ebenfalls ohne dass sich Erbrechen oder Uebelkeit eingestellt hätten. Dagegen konnte bei derselben nach Anwendung der höchsten Gabe von 45 Milligr. an den ohne Hilfsmittel sichtbaren untersten Teilen der Mastdarmschleimhaut starke Rötung konstatiert werden. In demselben Falle sowie in 3 anderen nach Anwendung von 25, 35, bezw. Milligr. C. wurde von den betreffenden Kranken über Schmerzen im Leib und Darm geklagt.

In analoger Weise wie bei Cephaëlin wurde in Form von Stuhlzäpfchen verabreicht von *Emetin* :

1	mal	20	Milligramm
2	»	30	»

1 mal 35 Milligramm
4 » 45 »
1 » 50 »

Dabei blieben vollständig wirkungslos je einmal 20, 30, 35 und 45 Milligr.; etwas Stuhlgang trat ein:

1 mal 12 Stunden später nach Einführung von 45 Milligramm
1 » 11 » » » » » 50 »
1 » 4 1/2 » » » » » 45 »

befriedigende Stuhlentleerung:

1 mal 4—5 Stunden später nach Einführung von 30 Milligramm
1 » 2 1/2 » » » » » 45 »

Im vorletzten Falle wurde geklagt über starke Uebelkeit von derselben Kranken die nach 35 Milligr. Cephaëlin erbrochen hatte (s. oben). Dieselbe Kranke bekam später noch nach einander 30 bezw. 45 Milligr. Emetin, ohne dass sich irgendwie Erbrechen oder auch nur Uebelkeit eingestellt hätte.

Nachträglich stellte ich mit Emetinsuppositorien noch folgende weiteren Versuche an. Im ganzen wurden noch 13 weitere Versuche gemacht; davon blieben gänzlich erfolglos:

2 Versuche à 50 Milligramm
2 » » 60 »
2 » » 70 »
1 » » 90 »

Es trat auf: Stuhldrang mit Abgang einer etwa erbsengrossen Kotmasse:

1 mal bei 80 Milligramm nach 4—5 Stunden; Abgang einer ölig-fettigen Masse (s. ob.):
1 » » 100 Milligramm nach 7 Stunden
1 » » 130 » » 16 »
1 » » 150 » » 3, 5 und 12 Stunden

(Jedes einzelne Mal zeigte sich die genannte Masse mit etwas Blut vermischt.)

Eigentliche Stuhlentleerung trat ein:

1 mal bei 60 Milligramm nach 1 Stunde
1 » » 70 » » 12 Stunden
1 » » 130 » » 18 »

Bezüglich der 3 höchsten Dosen wurde bei 100 Milligramm nach 3–4 Stunden, bei 130 und 150 Milligramm bald nach der Applikation teilweise sehr lange anhaltende Uebelkeit, bei der allerhöchsten Dosis von

150 Milligramm ausserdem Leibschmerzen angegeben. *Der genannte Abgang von Blut, beobachtet bei 2 Kranken, welche früher dies Vorkommnis nie gezeigt hatten, verbot, weil doch höchstwahrscheinlich als Emetinwirkung aufzufassen, eine Weiterführung der Versuche mit solch hohen oder gar noch höheren Dosen von Emetin.*

Zu sämmtlichen Suppositorienversuchen möchte ich noch bemerken, dass bei unseren Versuchspatienten die früher wiederholt notwendig gewordene Anwendung von Glycerin in Form von Mikroklystieren oder Stuhlzäpfchen vor Ablauf 1/2 Stunde, diejenige von Seifenwasserklystieren sofort bis spätestens innerhalb 1/4 Stunde, wenn überhaupt, wirksam zu sein pflegte. Wir kommen danach zu dem Ergebnis, dass *die beiden Alkaloïde weder vom Magen noch vom Mastdarm aus spezifisch abführend wirken,* wie man das nach den früheren Ausführungen hätte erwarten können, wenngleich eine *Reizung der Mastdarmschleimhaut* wenigstens durch grössere Dosen mit gutem Rechte angenommen werden muss, woraus wir des weiteren ersehen, dass der Mastdarm nicht in derselhen Weise durch Entleerung, wie der Magen durch Erbrechen auf einen Reiz antwortet. Nebenbei sehen wir durch den erwähnten häufigen Abgang der Kakaobutter die bekannte Thatsache bestätigt, dass die Fettverdauung im rectum für Kakaofett so gut wie Null ist. Auffallend ist, welch hohe Gaben im Vergleich zur innerlichen Darreichung in Suppositorienform gegeben werden konnten, ohne Erbrechen zu verursachen. Wenn auch andere Medikamente wegen der schlechteren Resorption bei Darreichung in Supositorienform zwecks einer hinreichenden Wirkung in höherer Dose gegeben werden müssen, so ist der bei unsern Mittel vorliegende Unterschied in dieser Beziehung doch so gewaltig, dass die Ursache davon anders wo gesucht werden muss, und glaube ich, dass wir dieselbe mit grösster Wahrscheinlichkeit in der Art und Weise des *Zustandekommens des Erbrechens durch die Alkaloïde* vermuten dürfen, in der Weise : *Cephaëlin und Emetin wirken beim Menschen nach innerlichen Darreichung brechenerregend hauptsächlich durch Reizung der Rachen- und Magenschleimhaut reflektorisch auf der Bahn des N. vagus, werden aber bei anders wohin als per os stattfindender Applikation nicht wieder in genügender Menge in den Hals oder Magen ausgeschieden, so dass die Brechwirkung ausbleibt.*

Kurz noch einmal über die eigenen Versuche zurückblickend, will ich statt des vielen, was sich darüber noch sagen und weiter ausführen liesse, nur noch einiges Wenige hervorheben, was im Vorhergehenden noch nicht besonders betont worden ist :

1. Beide Mittel wirken *qualitativ* auf den Menschen im wesentlichen

ganz gleichartig, nur *ist quantitativ* die Wirkung des Cephaëlins, wie dies bezüglich der kleinsten brechenerregenden Dosis am deutlichsten hervortritt, intensiver. Die Intensität der Wirkung beider Mittel vergleichend genau zahlenmässig auszudrücken ist, beim Menschen wenigstens, kaum angängig.

2. Die Alkaloïde wirken *lokal appliziert reizend* sowohl auf die obersten wie auf die untersten Teile der Verdauungswege.

3. Niemals wurde eine Verbesserung, wohl aber wiederholt eine *Verschlechterung des Appetits* und überhaupt allerlei Beschwerden im Digestionstraktus nach innerlicher Darreichung beobachtet. Auch das Auftreten von *Kopfschmerzen* ist recht unangenehm.

4. Beide Alkaloide sind Brechmittel mit vorhergehender Nausea, haben aber vor der Darreichung der pulverisierten Wurzel gar keine Vorzüge.

5. Es ist kaum zu bezweifeln, dass die beiden Alkaloide bei innerlicher Verabreichung *auf die oberen Luftwege* eine Wirkung ausüben, die man entweder durch die Nausea, welche unsere Mittel unzweifelhaft bedingen, oder durch sogen. Nachbarwirkung, oder endlich durch Ausscheidung daselbst als eine lokal reizende sich zu denken hat. Wir würden sonach die Ipecacuanhaalkaloide als Expektorantien der Quillaja und Senega anzureihen haben. Jedoch ist die gedachte Wirkung und der entsprechende therapeutische Erfolg bei Aufnahme per os sehr gering, ***mindestens hat es keinen Sinn, Lungentuberkulose kritiklos und ohne Spezialindikation mit Ipecacuanhapräparaten zu behandeln, wie dies vielfach geschehen ist. Voraussichtlich viel zweckmässiger wäre es, statt der bisher üblichen innerlichen Ipecacuanhamedikation nach Prof.*** **KOBERT's** ***Vorschlag durch Inhalieren oder Gurgeln nicht mit dem teueren Alkaloïdlösungen, sondern mit den entsprechend zu verordnenden billigeren galenischen Präparaten (Tinktur oder Fluidextrakt) eine expektorierende Wirkung herbeizuführen zu versuchen,*** einmal, weil von dieser Anwendungsform therapeutisch mehr zu erwarten sein dürfte, sodann aber um so die unerwünschten Nebenwirkungen bei besonders längere Zeit hindurch fortgesetzter Aufnahme per os (Schädigung der Verdauungs-, Kreislaufs- und Exkretionsorgane) möglichst zu vermeiden.

6. Die früher von vielen Klinikern vertretene Ansicht, dass Ipecacuanhapräparate (herabstimmend) das *Zentralnervensystem* beeinflussen, bestätigte sich durch unsere Versuche, soweit die bezüglichen Angaben der Kranken nicht zum Symptomenkomplex der Nausea zu rechnen sind.

7. Die schädigenden Wirkungen der innerlich eingebenen Alkaloide

auf das *Herz* exakt nachzuweisen hatte ich keine Apparate. Hier würden andere die Untersuchung fortzusetzen haben.

Zum Schlusse erübrigt nur noch, meinen wärmsten Dank auszusprechen der Firma E. MERCK in Darmstadt für die Gratisüberlassung von je 5 g beider Alkaloïde, vor allem aber für die freundliche Ueberlassung des Themas meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr KOBERT. Ausserdem danke ich hier noch Herrn Geh. Medizinalrat Dr GERLACH, Direktor der Provinzialheilanstalt Münster i. W., für die bereitwillige Ueberlassung des zu den Suppositorienversuchen noch nötigen Krankenmaterials.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE.
(DIRECTEUR : PROF. F. HENRIJEAN.)

Recherches sur la formule leucocytaire dans l'ankylostomasie

PAR

LE Dr CH. HONORÉ,

ancien élève-assistant du Cours de Zoologie.

On sait depuis longtemps que le sang d'un individu atteint d'ankylostomasie présente de profondes modifications. Non seulement les globules rouges sont diminués de nombre, le taux de l'hémoglobine est abaissé, mais les globules blancs présentent aussi des changements quant à leur nombre total et surtout quant au rapport des diverses variétés.

Nous laisserons de côté tout ce qui concerne les globules rouges pour nous occuper exclusivement des modifications — plus complexes — dont les globules blancs sont le siège.

A l'âge adulte, et en dehors de tout état de maladie, la leucocytose totale, c'est-à-dire le nombre des leucocytes par millimètre cube, se maintient sensiblement constante.

De même la proportion entre les diverses variétés de leucocytes présente une grande stabilité, les variations physiologiques dues à la digestion, par exemple, ne dépassant pas des limites très étroites.

Les chiffres auxquels se rallient la majorité des auteurs sont :

Mononucléaires de diverses grandeurs	30—32 °/o.
Polynucléaires à granulations neutrophiles	65—66 °/o.
» » » éosinophiles	1,5— 3 °/o.
» » » basophiles	0,5 °/o.

Dans l'ankylostomasie, cet équilibre leucocytaire est rompu dans le sens d'une augmentation plus ou moins notable de la proportion des

polynucléaires éosinophiles. Ce fait a été depuis longtemps signalé, notamment par Leichtenstern de Cologne.

Disons dès maintenant que l'ankylostomasie est loin d'être la seule affection dans laquelle se manifeste l'éosinophilie. Nous aurons à y revenir ultérieurement.

Quoi qu'il en soit, cette augmentation de la proportion des éosinophiles constituant un symptôme souvent mentionné dans l'anémie des mineurs, il nous a paru intéressant de rechercher si l'examen du sang pouvait être pratiquement utilisé pour le diagnostic de l'affection; et si, éventuellement, on pouvait arriver au diagnostic de guérison, plus important peut-être à certains points de vue

Grâce à l'obligeance du regretté Dr A. Lambotte, chef du service médical de la Société John Cockerill à Seraing et des autres médecins attachés à l'établissement, nous avons pu pratiquer des examens du sang chez des mineurs occupés aux Charbonnages Cockerill. Il s'agissait le plus souvent des hommes chez qui l'examen des selles avait révélé la présence du parasite, et qui venaient à l'hôpital privé de la Société pour se soumettre au traitement.

Voici quelle a été notre façon de procéder. Le sang est recueilli par piqûre au moyen d'un vaccinostyle au niveau de la face dorsale de la dernière phalange du doigt, préalablement lavé à l'éther et séché. La première gouttelette est essuyée, les suivantes sont étalées sur des porte-objets au moyen d'un autre porte-objet à bords rodés, et séchées par agitation rapide à l'air.

Le sang est ensuite fixé par l'une des méthodes habituelles : chaleur à 110° dans une étuve à air chaud réglée à cette température; acide chromique à 1 %; alcool-éther; sublimé et teinture d'iode, etc. Comme colorations : l'hématéine-éosine, le bleu de méthylène-éosine, et surtout le triacide d'Ehrlich et le bleu polychrome d'Unna. Ces deux dernières colorations ont été utilisées régulièrement pour tous nos examens de sang.

La préparation est examinée avec un objectif à immersion ($^1/_{12}$ de Leitz). Pour établir la proportion des différentes variétés de leucocytes, on déplace la préparation par exemple de gauche à droite, au moyen de la platine à chariot. Arrivé au bout de la course, on déplace la préparation de haut en bas au moyen de l'autre pignon, d'une quantité exactement égale au diamètre du champ, opération très facile en prenant comme point de repère soit un leucocyte, soit une hématie. On déplace alors la préparation de droite à gauche, et ainsi de suite. On a parcouru de cette façon toute la surface de la préparation sans rien omettre et sans repasser

deux fois au même endroit. Chemin faisant, on dénombre les leucocytes des diverses variétés.

Nous désignerons dans nos tableaux sous le nom de mononucléaires tous les éléments appartenant à la série lymphogène : lymphocytes; petits, moyens et grands mononucléaires. Les leucocytes polynucléaires se distinguent en neutrophiles ou amphophiles; en éosinophiles, et polynucléaires à granulations basophiles (mastzellen). Ce sont là les éléments normaux que l'on rencontre dans le sang circulant. Exceptionnellement on voit apparaître des éléments qui d'ordinaire restent cantonnés dans les organes hématopoïétiques : rate, moëlle osseuse, ganglions lymphatiques. C'est ici le cas : nous avons rencontré assez souvent des myélocytes éosinophiles, qui sont les formes jeunes des polynucléaires éosinophiles ordinaires; parfois aussi des myélocytes neutrophiles; très rarement, des hématies nucléées. Ces formes anormales sont trop peu nombreuses pour pouvoir entrer en ligne de compte dans le pourcentage des catégories de leucocytes. Aussi nous ne les avons pas fait figurer dans nos tableaux.

Il importe, quand on veut établir avec une certaine précision le pourcentage des diverses variétés de leucocytes, de compter un nombre assez élevé de cellules blanches. Certains auteurs français, faisant un examen clinique du sang dans des cas de maladies de la peau, se contentent de compter 200 à 300 globules blancs. Ces chiffres suffisent à donner une orientation générale, mais pour obtenir une proportion rigoureuse, on recommande d'en compter 1000 et plus.

Il va de soi que plus le total est élevé, plus on a de chance d'atténuer les inégalités de répartition des différentes espèces de leucocytes dans la préparation, et plus aussi la moyenne obtenue se rapprochera de la réalité. On comprend aussi que si les éléments dont on recherche spécialement le pourcentage se trouvent en proportion notable, 25 % par exemple, cette proportion de 1/4 s'établira très vite, dès les premières centaines. Pas n'est besoin dans ces conditions de pousser l'opération beaucoup plus loin : le résultat déjà obtenu ne fait que se confirmer.

D'autre part une proportion établie sur un total d'un millier de leucocytes peut n'être pas absolument rigoureuse pour certains éléments rares, comme par exemple les mastzellen, ces derniers ne représentant que environ 1/2 % de la totalité des globules blancs.

Dans nos recherches, nous avons établi nos pourcentages en numérant un minimum de 600 leucocytes. Dans certains cas, nous avons compté 1000, 1200, 1500 et même 2000 leucocytes. Nous pensons avoir obtenu de cette façon des chiffres très suffisamment précis en ce qui concerne les

éosinophiles, les polynucléaires neutrophiles et les mononucléaires. Les chiffres exprimant le pourcentage des mastzellen n'ont peut-être pas la même rigueur, à raison même de la rareté de ces éléments. D'ailleurs une détermination plus précise n'était d'aucune importance ici : les chiffres trouvés ont presque toujours été voisins de 1/2 %, qui est la moyenne normale.

Les résultats que nous avons obtenus se divisent d'eux-mêmes en 3 catégories : chez certains mineurs, il n'y a eu qu'un seul examen du sang; chez d'autres, deux; chez quelques uns, trois.

TABLEAU A *(un seul examen du sang).*

N° d'ordre	Dates	Nom	Age	Mono.	Mastz.	Polyn.	Eosin.	M : P
8	24—2—03	F. C.	39	20,33	0,50	55,83	23,33	1 : 2,7
15	7—3—03	L. E.	26	35,47	0,19	44,34	20,00	1 : 1,2
21	31—3—03	H. A.	27	13,54	0,46	67,38	18,62	1 : 5
25	7—4—03	P. J.	22	24,28	0,57	53,43	21,72	1 : 2,2
26	»	B. S.	30	7,00	0,33	86,83	5,84	1 : 12,3
27	»	K...	41	27,33	0,50	39,50	32,67	1 : 1,4
28	»	V. J.	48	18,92	0,77	73,70	6,61	1 : 3,8
29	»	R. E.	21	45,23	1,23	45,39	8,15	1 : 1
32	»	G. J.	35	27,18	0,47	62,35	10,00	1 : 2,3
50	»	M. S.	26	28,83	0,50	58,00	12,87	1 : 2
52	19—5—03	D. E.	33	25,00	0,50	54,00	20,50	1 : 2,4
58	9—6—03	D. C.	27	32,50	0,50	60,50	7,00	1 : 1,9

Si nous étudions les résultats consignés dans le tableau ci-dessus, nous constatons que toujours il y a augmentation de la proportion des éosinophiles, qui est normalement de 1,5 à 3 %. Dans certains cas cette proportion est relativement peu dépassée : 5,84, 6,61, 7,00. Dans d'autres elle est considérablement plus élevée : 21,72, 23,33, 32,67.

A quoi tient cette différence dans la façon dont le sang de différents individus se comporte vis-à-vis d'une même cause : la présence des parasites au niveau de l'intestin? La première idée qui se présente à l'esprit est qu'il n'y a là qu'une différence quantitative : un individu porteur d'un petit nombre de vers n'aura qu'une éosinophilie peu intense, un individu hébergeant un grand nombre de parasites aura un pourcentage élevé d'éosinophiles.

La vérification de cette hypothèse paraît extrêmement simple. Dans les conditions où nous étions placé, elle nous a paru impossible. Sans vouloir aborder la délicate question du traitement, on peut dire qu'il

n'existe à l'heure actuelle aucun moyen de débarrasser à coup sûr les mineurs de tous leurs parasites. Tous les remèdes employés — extrait éthéré de fougère mâle, chloroforme, association des deux, etc. — amènent généralement l'expulsion d'un certain nombre d'ankylostomes. Mais les médecins qui ont l'occasion de soigner souvent l'ankylostomasie — nos confrères de la Société Cockerill sont dans ce cas — savent très bien que même après deux, trois et quatre cures, il est impossible d'être certain de la guérison. En totalisant donc le nombre de vers expulsés par un même malade après plusieurs applications du traitement, on risquerait de n'avoir que des résultats douteux.

N° d'ordre	Nom	o/o d'éosin.	ankyl.	N° d'ordre	Nom	o/o d'éosin.	ankyl.
2	C. L.	28,71	6	14	W. J.	10,72	0
3	D. C.	32,25	5	15	L. E.	20,00	0
4	K. L.	16,73	0	17	V. F.	12,46	0
5	L. C.	8,40	2	18	D. V.	11,67	3
6	G. J	25,22	8	21	H. A.	18,62	11
7	H. L.	25,62	0	22	D. A.	8,40	1
8	F. C.	23,33	3	23	F. A.	5,65	1
9	H. H.	7,00	3	25	P. J.	21,72	6
10	M. J.	30,03	5	27	K...	32,67	8
11	E. H.	10,00	10	28	V. J.	6,61	0
12	D. G.	26,53	45	52	D. E.	20,50	3
13	D. M.	25,50	0	53	B. F.	12,00	0

Un coup d'œil sur les chiffres précédents montre qu'il n'y a aucune espèce de corrélation entre le taux de l'éosinophilie et le nombre des parasites expulsés, ce qui ne peut surprendre quand on connait l'irrégularité et l'inconstance des anthelmintiques dans l'ankylostomasie. L'examen du sang a eu lieu le jour même où les mineurs ont absorbé le remède et les ankylostomes expulsés ont été recherchés avec soin dans les selles.

Une autre circonstance vient rendre encore plus difficile à résoudre la question de savoir si le taux de l'éosinophilie est fonction du nombre de parasites. La plupart des mineurs atteints d'ankylostomasie sont — nous parlons de la Société Cockerill — soignés dès les premiers symptômes de l'affection. A ce moment ils ne sont pas suffisamment affaiblis pour devoir suspendre tout travail. Aussi presque tous redescendent-ils dans la mine dès le lendemain ou le surlendemain du jour où ils se sont soumis au traitement. Quelques semaines après, l'examen des selles pratiqué au laboratoire de la Société révèle la présence des œufs caractéristiques. De

nouveau soumis au traitement, ils expulsent encore quelques parasites. S'agit-il ici de parasites ayant résisté une première fois au médicament, ou bien — le mineur s'étant dans l'intervalle exposé à se réinfecter — s'agit-il de vers introduits dans ses voies digestives depuis l'époque de la première cure? Nous avons eu l'occasion d'examiner le sang de certains mineurs qui, depuis un an ou deux, ont absorbé 10, 15 et même 20 fois le remède classique (extrait éthéré de fougère mâle et chloroforme) et qui à peu près chaque fois expulsent des ankylostomes en plus ou moins grand nombre. On comprend combien est difficile, dans ces conditions, l'interprétation des faits observés.

Le point de savoir s'il y a fonction entre le pourcentage des éosinophiles et le nombre des parasites serait au contraire très facilement élucidé si se réalisait une idée qui hante déjà plusieurs esprits : l'organisation d'un sanatorium pour ankylostomasiques. Un malade admis serait conservé jusqu'à ce que, à la suite de l'administration répétée du remède, tous les ankylostomes fussent expulsés; cette guérison serait vérifiée par des examens fréquents des selles. On arriverait ainsi rapidement à établir si le pourcentage en éosinophiles dépend exclusivement du nombre des parasites, ou s'il est fonction à la fois du nombre des ankylostomes et de l'ancienneté de l'affection, ou si d'autres facteurs encore viennent exercer leur influence.

Des recherches entreprises ainsi systématiquement sur des mineurs qui ne seraient plus exposés à des réinfections pendant leur séjour au sanatorium permettraient certainement de résoudre rapidement ces différentes questions. L'examen du sang pourrait devenir alors un bon criterium pour décider quels sont les malades les plus atteints et par suite les plus dignes d'être hospitalisés.

Un dernier point mérite de retenir un instant l'attention. Comme nous l'avons dit précédemment, à l'état de santé, chez l'adulte, la proportion des mononucléaires et des polynucléaires dans le sang circulant est respectivement de 32 % et de 65 à 66 %, ce qui peut s'exprimer en chiffres ronds par le rapport 1 : 2. Dans un grand nombre de maladies infectieuses, pneumonie, érysipèle, angine, rhumatisme articulaire aigu, phlegmons, suppurations aiguës, scarlatine, etc., ce rapport est profondément modifié. Il doit s'exprimer par les chiffres 1 : 5 et même 1 : 10, le nombre des polynucléaires passant de 66 à 80, 90 et 95 %.

Au contraire la variole et la varicelle déterminent un renversement de la formule en sens opposé; la proportion des mononucléaires pouvant atteindre 50 à 60 %, le rapport des mononucléaires aux polynucléaires doit s'exprimer par 1 : 1 ou 1 : 0,66. Il en est de même dans la coqueluche,

les oreillons. Dans la syphilis et la tuberculose, on trouverait tantôt une augmentation des mononucléaires, tantôt une augmentation des polynucléaires, suivant la phase de la maladie probablement; les auteurs ne sont pas complètement d'accord à ce sujet.

Il nous a paru intéressant de rechercher quelle était la valeur de ce rapport et quelles étaient ses variations chez les ankylostomasiques.

Il est évident que l'apparition d'un nombre plus ou moins élevé d'éosinophiles dans le sang modifiera les chiffres indiquant le pourcentage des autres éléments; mais le rapport entre ces éléments conservera la même valeur et s'exprimera toujours par les mêmes chiffres, si la cause qui a provoqué l'éosinophilie n'a pas influencé en même temps les autres variétés leucocytaires.

Supposons un sang dans lequel se trouvent 20 °/₀ de mononucléaires, 60 °/₀ de polynucléaires, et 20 °/₀ d'éosinophiles. Le rapport que nous envisageons sera 20 : 60, c'est-à-dire 1 : 3. Si les éosinophiles n'existaient pas, les chiffres seraient 25 °/₀ pour les mononucléaires et 75 °/₀ pour les polynucléaires; mais le rapport 1 : 3 n'est pas modifié.

Nous avons indiqué dans la dernière colonne à droite de nos tableaux la valeur de ce rapport, sous la rubrique M : P. Nous voyons d'abord que ce rapport varie de 1 : 1 jusqu'à 1 : 12,3. Tantôt on a des chiffres plus élevés que la normale 1 : 2 avec des pourcentages d'éosinophiles peu considérables; exemples : 1 : 3,8 avec 6,61 °/₀; 1 : 12,3 avec 5,84 °/₀. D'autre part, on trouve des valeurs supérieures à la normale avec des pourcentages en éosinophiles très conséquents; exemples : 1 : 5 avec 18,62 °/₀; 1 : 2,7 avec 23,33 °/₀.

Inversément on a des chiffres voisins ou inférieurs au rapport habituel 1 : 2 avec des pourcentages élevés; exemples : 1 : 1,2 avec 20,00 °/₀; 1 : 1,4 avec 32,67 °/₀, tout aussi bien qu'avec des valeurs faibles en éosinophiles; exemples : 1 : 1 avec 8,15 °/₀; 1 : 1,9 avec 7,00 °/₀.

Ces résultats n'autorisent — nous paraît-il — aucune conclusion.

Voici maintenant un tableau donnant les résultats de deux examens de sang pratiqués à des intervalles variables chez le même malade.

TABLEAU B.

N° d'ordre	Dates	Nom	Age	Mono.	Mastz.	Polyn.	Eosin.		M : P
3	17—2—03	D. C.	10	20,96	0,50	46,29	32,25		1 : 2,3
39	7—4—03	»	»	21,83	0,50	38.17	39,50	49 j.	1 : 1,7
4	17—2—03	K. L.	18	18,90	0,40	63,07	16,73		1 : 3.3
31	7—4—03	»	»	25,67	0.33	22,00	52,00	49 j.	1 : 0,86

TABLEAU B *(suite)*.

N° d'ordre	Dates	Nom	Age	Mono.	Mastz.	Polyn.	Eosin.		M : P
5	17—2—03	L. C.	30	38,04	0,42	53,14	8,40		1 : 1,4
44	7—4—03	»	»	36,84	0,50	57,33	5,33	49 j.	1 : 1,5
9	24—2—03	H. H.	26	26,00	1,00	66,00	7,00		1 : 2,5
67	9—6—03	»	»	30,00	0,34	62,66	7,00	105 j.	1 : 2,1
10	24—2—03	M. J.	34	19,81	1,13	49,03	30,03		1 : 2,5
48	7—4—03	»	»	22,33	1,00	46,50	30.17	42 j.	1 : 2,1
11	24—2—03	E. H.	23	36,11	0,83	53,06	10,00		1 : 1,5
47	7—4—03	»	»	24,90	0,46	68,64	6,00	42 j.	1 : 2,7
13	24—2—03	D. M.	21	21,50	0,75	52,25	25,50		1 : 2,4
69	9—6—03	»	»	26,00	0.50	49,00	24,50	105 j.	1 : 1,9
16	7—3—03	H. T.	36	12,82	0,64	64,32	22,22		1 : 5
41	7—4—03	»	»	24,33	0,33	59,34	16,00	31 j.	1 : 2.4
18	17—3—03	D. V.	27	31,00	0,66	56,67	11,67		1 : 1,8
36	7—4—03	»	»	18,64	0,64	74.93	5,79	21 j.	1 : 4
22	31—3—03	D A.	24	21,87	0,53	69,20	8,40		1 : 3,1
56	2—6—03	»	»	20,17	0,50	70,00	9,33	63 j.	1 : 3,5
23	31—3—03	F. A.	29	31.39	0,44	62,52	5,65		1 : 2
38	7—4—03	»	»	29,83	0,50	63,50	6,17	7 j.	1 : 2,1
24	31—3—03	M. J.	33	20,11	0,44	75,00	4,45		1 : 3,7
33	7—4—03	»	»	20,80	0,40	71,60	7,20	7 j.	1 : 3,4
46	7—4—03	H.	36	28,83	0,50	51,84	18,83		1 : 1,8
68	9—6—03	»	»	16,72	0,71	62,14	20,43	63 j.	1 : 3.7
51	19—5—03	H. J.	34	30,00	0,83	53,67	15,50		1 : 1,8
57	9—6—03	»	»	27,00	0,50	46,50	26,00	21 j.	1 : 1,7
53	19—5—03	B. F.	27	29,08	0,46	58,46	12,00		1 : 2
65	9—6—03	»	»	20,00	0,50	69,50	10,00	21 j.	1 : 3,5
55	2—6—03	K. A.	27	29,44	0,64	62,72	7.20		1 ; 2,1
59	9—6—03	»	»	25,00	0,66	65,50	8,84	7 j.	1 : 2,6
19	17—3—03	L. F.	32	19,00	0,22	77.58	3,20		1 : 4,1
49	7—4—03	»	»	16,00	0,30	81,70	2,00	21 j.	1 : 5,1
20	17—3—03	D. A.	19	13,78	0,43	82,61	3,18		1 : 6,1
66	9—6—03	»	»	16,50	0,67	81,33	1,50	84 j.	1 : 4,9

Les deux derniers cas du tableau : L. F. et D. A. doivent être rangés à part. Le premier L. F. a pris à 3 reprises différentes le remède sans jamais expulser d'ankylostomes, le second s'y est soumis une fois avec le même résultat négatif. Il n'y a eu malheureusement aucun examen des selles pour le 1er cas; pour le 2d, D. A. l'examen des selles que nous avons pratiqué nous-mêmes à deux reprises a toujours été négatif. Il s'agit donc ici de mineurs qui, pour le moment du moins, ne sont pas ou ne sont plus atteints d'ankylostomasie.

Chez certains malades, comme nous le montre le tableau B, le pourcentage d'éosinophiles reste constant; exemples : 30,03 °/o et 30,17 °/o après 42 jours; — 7 °/o et 7 °/o après 105 jours; ou ne subit que de faibles oscillations : 5,65 °/o et 6,17 °/o après 7 jours; — 25,50 °/o et 24,50 °/o après 105 jours. Chez d'autres il subit au contraire d'importants changements. Le plus typique est celui de K. L. dont le pourcentage est passé, en 7 semaines, de 16,73 °/o au chiffre énorme de 52,00 °/o. Il eût été intéressant de suivre ce cas; malheureusement l'ouvrier a quitté la Société Cockerill peu de temps après le 2d examen. Notons en outre qu'il ne s'est jamais trouvé, de par son affection, hors d'état de travailler. Son aspect extérieur n'indiquait pas non plus un état d'anémie particulièrement accentué.

Inversément, on trouve des individus chez lesquels le taux des éosinophiles est en diminution : 22,22 °/o contre 16,00 °/o 31 jours après; — 11,67 °/o contre 5,79 °/o 21 jours après.

Comment interpréter ces variations dans la teneur en éosinophiles du sang des malades? Ici encore on serait tenté d'admettre que l'augmentation du nombre des parasites hébergés chez un sujet donné entraîne comme conséquence l'élévation du taux des éosinophiles, et que, inversément, l'élimination, sous l'influence de remèdes appropriés, d'une certaine quantité de vers amène au bout d'un certain temps la réduction de ce taux.

Malheureusement il nous est impossible, étant donné le mode de vie des malades examinés, d'apporter la moindre preuve en faveur de cette hypothèse.

On comprendra que les mêmes raisons nous ont empêché de résoudre une des questions que nous nous étions proposé d'élucider en commençant nos recherches : combien de temps après la guérison, c'est-à-dire, après l'expulsion du dernier parasite, le sang d'un ankylostomasique est-il revenu à sa formule leucocytaire normale? Il va de soi que, s'il était établi que 15 jours ou un mois après l'expulsion du dernier ankylostome, le sang a repris son équilibre leucocytaire, on serait en possession d'un excellent

moyen pour établir le diagnostic de guérison. A l'heure actuelle, ce diagnostic présente en quelque sorte un caractère négatif : on déclare un individu guéri quand on ne trouve plus d'œufs d'ankylostome dans ses selles. Encore faut-il plusieurs examens négatifs faits avec soin avant d'acquérir cette conviction, de même que pour pouvoir affirmer la guérison d'une blennorrhagie, il faut, au cours d'examens répétés, ne pas trouver de gonocoques.

Ce retour du sang à l'état normal est assez rapide par exemple après des suppurations, quand le pus a trouvé une voie d'évacuation, dans la pneumonie franche, après la crise. Il est au contraire assez lent après certaines affections comme la variole, la fièvre typhoïde (plusieurs mois). De plus, il y a entre la période d'état des affections cycliques et l'équilibre physiologique une phase de transition caractérisée ordinairement par l'apparition dans le sang de formes leucocytaires anormales, ou par un renversement de la formule leucocytaire observée pendant la maladie. Ainsi CHANTEMESSE et REY ont montré que dans l'érysipèle les polynucléaires, dont la proportion est considérablement augmentée pendant la période fébrile, diminuent pendant la convalescence au point de devenir moins nombreux que dans le sang normal.

Mais il faut tenir compte de cette considération que le mécanisme qui provoque l'éosinophilie n'est propablement pas identique à celui qui met en jeu les réactions leucocytaires quand l'organisme doit se défendre contre une invasion microbienne.

Dans le cours des maladies infectieuses les éosinophiles disparaissent à peu près totalement pour reparaître au moment de la convalescence et dépasser même notablement, pendant quelques jours, le taux normal. Il en est ainsi notamment dans l'érysipèle, la rougeole et spécialement la scarlatine. Au contraire dans l'ankylostomasie la caractéristique semble être une mise en circulation exagérée de globules à granulations éosinophiles.

Quant au rapport entre les mononucléaires et les polynucléaires, il ne paraît pas suivre les variations du taux des éosinophiles. Tantôt il augmente quand le pourcentage des éosinophiles diminue, tantôt le contraire. Il nous avait semblé que d'ordinaire la proportion des neutrophiles augmentait quand celle des éosinophiles diminuait, mais cette impression ne s'est pas confirmée.

Ici encore nous ne pouvons donner aucune interprétation des résultats observés. Il est probable que ces variations sont sous la dépendance de plusieurs facteurs dont la plupart nous échappent.

TABLEAU C.

N° d'ordre	Dates	Noms	Age	Mono.	Mastz.	Polyn.	Eosin.		M : P
2	17—2—03	C. L.	25	32,10	0,64	38,55	28,71		1 : 1,2
37	7—4—03	»	»	35,33	0,50	42,17	22,00	49 j. } 112 j.	1 : 1,2
70	9—6—03	»	»	25,67	0,33	61,67	12,33	63 j.	1 : 2,4
6	17—2—03	G. J.	22	23,17	1,39	46,26	25,22		1 : 2
30	7—4—03	»	»	25,50	0,67	37,33	36,50	49 j. } 98 j.	1 : 1,4
54	26—5—03	»	»	20,50	0,83	56,67	22,00	49 j.	1 ; 2,7
7	24—2—03	H. L.	32	31,73	1,00	41,65	25,62		1 : 1,3
35	7—4—03	»	»	29,39	1,39	56,52	12,70	42 j. } 105 j.	1 : 1,9
61	9—6—03	»	»	20,80	0.70	61,50	17,00	63 j.	1 : 2,9
12	24—2—03	D. G.	38	17,46	0,55	55,46	26,53		1 : 3,2
40	7—4—03	»	»	19,00	0,50	50,53	30,17	42 j. } 105 j.	1 : 2,6
71	9—6—03	»	»	25,83	0,84	55,33	18,00	63 j.	1 : 2,1
14	5—3—03	W. J.	29	24,50	0,56	64,22	10,72		1 : 2,6
45	7—4—03	»	»	22,90	0,40	64,90	11,80	33 j. } 96 j.	1 : 2,8
63	9—6—03	»	»	20,00	0,47	67,33	12,20	63 j.	1 : 3,4
17	17—3—03	V. F.	52	19,69	0,77	67,08	12,46		1 : 3,3
43	7—4—03	»	»	26,93	0 27	62,80	10,00	21 j. } 84 j.	1 : 2,3
64	9—6—03	»	»	27,67	0,50	62,50	9,33	63 j.	1 : 2,2

Nous consignons dans le tableau C les résultats de l'examen du sang répétés 3 fois chez le même individu. Nous y voyons, comme dans le tableau B, le taux des éosinophiles diminuer chez certains malades — G. L., 28,71 %, 22,00 %, 12,33 % — augmenter chez d'autres, ou encore suivre une courbe irrégulière, sans que rien nous autorise à attribuer ces modifications à des changements parallèles survenus dans le nombre des parasites.

Quelques détails au sujet du cas de W. J. Il s'agit d'un mineur atteint d'ankylostomasie depuis au moins un an et demi au moment de nos recherches. L'examen des selles montre régulièrement la présence des œufs. A deux reprises, il a pris l'extrait éthéré de fougère mâle avec chloroforme sans expulser un seul ankylostome. Une chose est donc certaine : il ne s'est pas débarrassé d'un seul de ses parasites, Or, descendant chaque jour dans la mine, il est exposé à ingérer des larves d'ankylostomes. Il est probable que, du 5 mars au 9 juin, il a augmenté de quelques unités le nombre de ses parasites. Le taux des éosinophiles

de son sang a passé pendant le même temps de 10,72 % au 5 mars à 11,80 au 7 avril et à 12,20 au 9 juin. Le nombre des ankylostomes n'ayant pas diminué, l'augmentation d'ailleurs légère du chiffre des éosinophiles peut donc être rapportée dans ce cas, soit à la durée du séjour des parasites, soit à l'augmentation de leur nombre.

Les variations du rapport des mononucléaires aux polynucléaires en fonction du chiffre des éosinophiles ne donnent pas lieu à d'autres remarques que celles qui ont été formulées précédemment.

Nous avons recherché un certain nombre de fois la leucocytose totale, c'est-à-dire le nombre des globules blancs par millimètre cube. On sait que le chiffre moyen adopté par la majorité des auteurs est de 7000 à 8000 leucocytes par millimètre cube chez l'homme adulte. Voici un tableau indiquant les résultats obtenus.

TABLEAU D.

N° d'ordre	Noms	Age	Eosin.	M : P	Leucocytose totale	N° d'ordre	Noms	Age	Eosin.	M : P	Leucocytose totale
12	D. G.	38	26,53	1 : 3,2	16.050	25	P. J.	22	21,72	1 : 2,2	13.600
13	D. M.	21	25,50	1 : 2,4	9.450	26	B. S.	30	5,84	1 : 12,3	12.500
21	H. A.	27	18,62	1 : 5	18.600	27	K.	41	32,67	1 : 1,4	9.100
22	D. A.	24	8,40	1 : 3,1	15.700	28	V. J.	48	6,61	1 : 3,8	9.450
23	F. A.	29	5,65	1 : 2	9.400	29	R. E.	21	8,15	1 : 1	8.850
24	M. J.	33	4,45	1 : 3,7	6.800	—	—	—	—	—	—

Les nombres trouvés sont en général plus élevés que la normale. Ce résultat est conforme à l'opinion des auteurs qui se sont occupés de la question.

Il n'est pas possible, d'après ces quelques numérations, de décider s'il y a une relation entre le taux des éosinophiles et la leucocytose totale. Nous voyons des chiffres très forts d'éosinophiles coïncider avec une hyperleucocytose manifeste, 26,53 % d'éosinophiles avec 16.050; 18,62 % avec 18.600. Dans un autre cas on ne trouve avec 32,67 % d'éosinophiles, qu'une augmentation légère de la leucocytose totale : 9.100.

Il ne nous a paru exister aucune relation entre la valeur de la leucocytose totale et le rapport des mononucléaires aux polynucléaires. Cette relation se manifeste de façon très nette dans les maladies infectieuses en général, où, en même temps que la leucocytose s'élève, les polynucléaires deviennent beaucoup plus nombreux par rapport aux mononucléaires.

L'éosinophilie, avons-nous dit précédemment, n'est pas caractéristique

de l'ankylostomasie. Nombreux en effet sont les cas dans lesquels elle se manifeste à un degré plus ou moins élevé. Un premier ordre de faits est relatif à des maladies de la peau : la dermatite herpétiforme de Dühring, la lèpre, où l'augmentation du nombre des éosinophiles paraît constante. On l'a signalée aussi dans le pemphigus, certains prurigos, certains urticaires aigus.

Nous avons indiqué déjà la réapparition des éosinophiles en nombre supérieur à la normale pendant la convalescence des maladies infectieuses au cours desquelles ils avaient à peu près totalement disparu. Il faut mentionner ici l'érysipèle, la rougeole et surtout la scarlatine. Il est intéressant de noter cette éosinophilie passagère dans des maladies infectieuses où l'on observe également une éruption du côté de la peau. On a signalé encore une certaine éosinophilie dans le sang des asthmatiques; dans certains cas de tumeurs de la rate; dans quelques intoxications.

Une dernière catégorie de faits est constituée par les différents cas où l'éosinophilie dépend de la présence de parasites dans le corps humain.

L'ankylostomasie peut s'y ranger en première ligne. Le botriocéphale détermine aussi de l'éosinophilie; de même le tœnia. Nous avons eu l'occasion d'examiner le sang d'un individu porteur de tœnia et nous avons obtenu les chiffres suivants :

Mono.	Mastz.	Polyn.	Eosin.	M : P
28,55	0,65	56,77	14,03	1 : 2

Notons en passant que le rapport des mononucléaires aux polynucléaires est, en chiffres ronds, 1 : 2, c'est-à-dire le rapport normal.

La présence de l'ascaris lombricoïde se traduit également par l'apparition de l'éosinophilie.

Les parasites intestinaux ne sont pas seuls à provoquer la mise en circulation d'une plus grande quantité d'éosinophiles : les trichines, logées dans les muscles, ont une action analogue. Dans la filariose, où les embryons du parasite se trouvent à certains moments dans le sang lui-même, l'éosinophilie atteint des proportions énormes. Enfin, signalons que l'existence de cysticerques dans les kystes hydatiques du foie se traduit également par l'éosinophilie, à condition que le parasite soit vivant. On a publié dernièrement un cas très intéressant de kyste à échinocoques dans lequel manquait la réaction éosinophilique; l'examen des vésicules hydatiques après l'ouverture de la poche a démontré la mort des parasites.

Dans le but de savoir si la composition du sang est rapidement

influencée par la présence des parasites intestinaux, nous avons institué quelques expériences chez les animaux. Le chien étant à peu près réfractaire à l'infestation par l'ankylostome humain, nous avons choisi un parasite qui se rencontre fréquemment chez cet animal : le tœnia serrata.

Deux jeunes chiens ont été nourris exclusivement avec du pain et du lait, pour éviter des contaminations accidentelles. Leur sang ayant été examiné à plusieurs reprises, nous leur avons fait ingérer à chacun une vingtaine de cysticerques de tœnia serrata prélevés dans le mésentère et l'épiploon du lapin. L'ouverture et l'examen de quelques cysticerques nous avait montré la parfaite vitalité du parasite.

Nous avons alors pratiqué régulièrement des examens de sang tous les 8 jours pendant 3 mois. Chose curieuse, nous n'avons pas constaté l'élévation du taux des éosinophiles à laquelle nous nous attendions. Et cependant les deux chiens étaient porteurs chacun de plusieurs tœnias, comme l'a démontré l'autopsie.

Le résultat négatif de cette expérience nous a naturellement forcé d'abandonner une autre qui n'en est en quelque sorte que la contre-partie : combien de temps après l'expulsion des parasites le sang a-t-il repris sa composition leucocytaire normale?

Nous nous proposons de reprendre ces expériences en nous adressant à des hôtes et à des parasites de diverses espèces.

On est loin d'être fixé à l'heure actuelle sur le mécanisme suivant lequel la présence de parasites entraîne l'éosinophilie. On est généralement porté à invoquer l'existence d'une substance toxique secrétée par les vers, résorbée au niveau de l'intestin et qui irait irriter d'une façon spéciale les organes hématopoïétiques. Mais jusqu'à présent aucun fait expérimental n'est venu — que nous sachions — confirmer cette hypothèse.

ARSLAN a bien extrait de l'urine de malades atteints d'ankylostomasie une substance qui, injectée à des lapins, reproduisait chez eux les symptômes de l'anémie, mais il n'a pas été question de l'éosinophilie.

Disons cependant que DOMINICI a réussi à provoquer une poussée d'éosinophilie chez des lapins, avec surproduction de myélocytes éosinophiles dans la moëlle osseuse en provoquant chez eux une suppuration oculaire prolongée.

Nous avons voulu voir si en injectant directement dans le sang des produits provenant des ankylostomes eux-mêmes, on n'obtiendrait pas une réaction éosinophilique.

Des ankylostomes sont rincés soigneusement à l'eau, puis broyés dans

un mortier en verre avec une solution de NaCl à 7 °/₀₀. La solution filtrée est injectée dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin. Les 5 c.c. ainsi injectés représentent une quinzaine d'ankylostomes. Une prise de sang faite immédiatement avant nous avait permis d'établir la leucocytose totale et le pourcentage des différentes variétés de globules blancs. Des examens du sang, répétés d'heure en heure la 1re journée, puis 2 fois en 24 heures les jours suivants, nous ont montré que la réaction se produisait suivant la modalité ordinaire d'une infection banale. Il y avait — succédant à une hypoleucocytose de courte durée — une augmentation notable du nombre des globules blancs par millimètre cube, en même temps que s'élevait la proportion des polynucléaires. Les éosinophiles diminuaient au contraire. Au bout de quelques jours le sang avait repris sa constitution normale, sans qu'à aucun moment on pût noter une élévation du taux des éosinophiles. L'expérience répétée sur d'autres lapins a donné des résultats analogues.

Nous espérons pouvoir reprendre cette question en modifiant le modus operandi.

Une dernière question nous reste à envisager : l'examen du sang peut-il être de quelque utilité dans l'ankylostomasie ? Nous pensons pouvoir répondre affirmativement. Sans doute la technique de l'examen est un peu délicate; elle ne l'est cependant guère plus que celle qui permet la recherche des bacilles de Koch dans les crachats ou des bacilles diphtéritiques dans un dépôt angineux suspect.

Il suffit d'ailleurs d'étaler une gouttelette de sang sur un porte-objet et de la sécher rapidement par agitation à l'air pour pouvoir — sans fixation ni coloration d'aucune sorte — reconnaître avec un peu d'habitude les globules éosinophiles grâce à la réfringence toute spéciale de leurs granulations. Un examen très rapide au microscope, par exemple avec un objectif 6 de Leitz et un oculaire 3, permet de reconnaître l'éosinophilie quand elle est un peu notable, puisque dans le sang normal la proportion de ces leucocytes ne dépasse pas 2 à 3 °/₀. L'examen de préparations fixées et colorées, nécessaire quand l'éosinophilie ne dépasse pas 4 à 6 °/₀, n'est pas indispensable quand elle atteint 10, 15, 20 ou 30 °/₀.

S'il est vrai qu'à l'heure actuelle l'examen du sang ne nous permet pas de fixer la gravité de l'affection ou d'établir le diagnostic de guérison, tout au moins peut-il nous aider à établir le diagnostic de la maladie.

Sans doute l'existence d'une proportion anormalement élevée d'éosinophiles dans le sang n'est pas pathognomonique de l'ankylostomasie. Mais, étant prévenu, on évitera aisément l'erreur provenant de la coexistence

d'une affection cutanée ou de la convalescence d'une des maladies infectieuses mentionnées précédemment.

Le diagnostic de l'ankylostomasie repose exclusivement aujourd'hui sur la constatation dans les selles des œufs caractéristiques du parasite. Il arrive cependant, quand les vers sont peu nombreux et que cet examen n'est pas suffisammeut soigneux, que le résultat soit négatif.

J'ai eu l'occassion d'examiner le sang d'un houilleur chez lequel on soupçonnait l'ankylostomasie, bien que l'examen des selles n'eût pas permis de retrouver d'œufs. La constatation d'une éosinophilie d'environ 15 % nous a permis d'établir le diagnostic, lequel a été confirmé par des examens ultérieurs des selles et par l'évacuation d'un certain nombre d'ankylostomes sous l'influence d'un anthelmintique approprié.

On comprend d'autre part que le seul examen des selles peut prêter à certaines fraudes, quand l'ouvrier a intérêt à dissimuler l'affection dont il est atteint, par exemple, lors de la visite d'embauchage dans un charbonnage non encore infecté et qui veut se mettre à l'abri de la contagion. L'examen du sang — d'une exécution rapide si on le pratique sans fixation ni coloration — présente un caractère personnel qui permet de dépister des supercheries de ce genre.

L'éosinophilie ne possède évidemment que la valeur d'un symptôme; mais dans certains cas la recherche de ce signe peut donner d'utiles renseignements.

Conclusions.

L'éosinophilie signalée par les auteurs qui ont étudié l'ankylostomasie, nous a paru être constante dans cette affection.

Nous n'avons pas pu déterminer la date d'apparition de l'éosinophilie après l'infection, ni le moment du retour du sang à l'équilibre physiologique après la guérison.

L'augmentation de la proportion des polynucléaires éosinophiles, avec apparition de quelques rares formes anormales, semble être la principale caractéristique du sang des ankylostomasiques.

La proportion des mononucléaires et des polynucléaires subit des variations qui ne concordent pas avec les variations du taux des éosinophiles.

Nous n'avons pas pu déterminer si le taux de l'éosinophilie est fonction du nombre des parasites, ou s'il dépend encore de l'ancienneté de l'affection, de la résistance de l'organisme ou d'autres facteurs inconnus.

L'éosinophilie, sans être un symptôme pathognomonique de l'ankylostomasie, peut dans certains cas aider au diagnostic de l'affection.

Liège, septembre 1903.

Aus dem Laboratorium der Hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin. Leiter: Geheimer Medicinalrat Professor Dr Brieger.

Untersuchungen über Pfeilgifte aus Deutsch Ost-Afrika

von

L. BRIEGER und Dr M. KRAUSE.

Seit einigen Jahren hat der Eine von uns (Brieger) sich verschiedentlich mit der Untersuchung der Pfeilgifte aus Afrika beschäftigt und die Resultate in der Berliner klinischen Wochenschrift(1), resp. in den Berichten der Deutschen chemischen Gesellschaft veröffentlicht(2).

Soweit bis jetzt bekannt ist, verwenden die wilden Völker Afrikas die ausserordentlich giftigen, tötlich wirkenden Principien der Acocanthera Arten, der Strophantus Arten und der Kandelaber Euphorbie; und zwar sind es Glycoside, die in den Pflanzen enthalten sind, welche die ausserordentlich giftige Wirkung hervorrufen. Die Glycoside stellen ein Zwischenprodukt der Pflanze beim Aufbau der Stärke aus der aufgenommenen Nahrung dar.

Die Glycoside der Strophantus Species (Strophantus hispidus und Strophantus Kombé) sind wohl bis jetzt verhältnismässig am meisten erforscht.

Die Hauptarbeit hierüber ist die von Franz Feist(3) in den Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft. Dieser Autor hat ausserordentlich exact die gewonnenen Producte zerlegt und ihre Spaltungsproducte untersucht. Im Gegensatz zu vielen anderen Arbeiten auf dem Gebiete

(1) Berliner klin. Wochenschr., 1899, No 39; 1900, No 3; 1902, No 13; 1903, No 16.

(2) Berichte d. D. chem. Ges., 1902, H. 13.

(3) Berichte d. D. chem. Ges., 1900, No 328; No 330; No 331.

der Pfeilgiftuntersuchung hat er die Frage nach der chemischen Constitution der giftigen Principien von Strophantus aufgeklärt.

Obwohl sich zahlreiche Forscher auch schon mit der Untersuchung der Glycoside der Acocanthera Arten beschäftigt haben, so ist verhältnissmässig wenig, besonders in Bezug auf die chemische Constitution, über diese aus diesen Pflanzen gewonnenen Körpern bekannt.

Derjenige, der sich selber mit der Untersuchung dieser Gifte befasst, wird leicht die Ursache finden. Es scheint nämlich unmöglich zu sein, die Glycoside der Acocanthera, im Gegensatz zu den Glycosiden der Strophantusarten, krystallisirt zu erhalten. Fraser und Tillie beginnen den chemischen Teil ihrer 70 Seiten langen Arbeit über Acocanthera Schimperi in dieser Zeitschrift 1899, mit dem Satze : « Die chemische Untersuchung von Pfeilgiften ist gewöhnlich etwas unbefriedigend ». Wenn auch genannte Forscher in langschweifigen Sätzen ihre Krystallgewinnungsmethode angeben, so kann man doch nach längerem genaueren Lesen ihrer Arbeit die Ansicht nicht los werden, dass diesen Krystallen, von denen sie schliesslich am Schlusse sehr vorsichtig sagen, dass manche dem unbewaffneten Ange sichtbar wären, *etwas hypothetisches anhaftet.*

Die folgenden Resultate unserer Untersuchungen wurden aus Hölzern, Blättern und Früchten einer Acocanthera Species gewonnen, die uns durch den kaiserlichen Gouverneur von Deutsch Ost-Afrika übermittelt war. Die Arbeit, die im Auftrage der kaiserlichen Kolonialabteilung des Auswärtigen Amtes angefertigt wurde, wurde im September begonnen. Die uns im August zugegangene Sendung von Holz, Blättern und Früchten der Acocanthera war von zwei verschiedenen Standorten, die eine aus Bogamoyo, die andere aus Mombo, eine frühere stammte aus Tanga. Obwohl alle drei Sendungen Bestandteile der Acocanthera abyssinica sein sollten, weisen besonders die Blätter ein verschiedenes Aussehen auf. Die Blätter von Bagamoyo sind etwas grösser, als die von Tanga und Mombo. Die Blätter von Mombo sind dünner. Die Farbe ist bei allen mehr oder minder grünbraun, jedoch ist die Verschiedenheit der Farbe wohl nur auf die verschiedene Jahreszeit, in welcher die einzelnen Sendungen gepflückt sind, zurückzuführen. Das Holz der Bagamoyo-Art ist viel weniger fest und hat einen etwas schwammigen Charakter im Verhältniss zu den Hölzern der beiden anderen « Arten ».

Auf Wunsch des kaiserlichen Gouverneurs von deutsch Ost-Afrika sandten wir dem hiesigen königl. Botan. Museum zur Begutachtung, ob hier verschiedene Arten vorliegen, von der Sendung aus Mombo und Bagamoyo Früchte und Zweige mit Blättern. Herr Professor Schumann,

von dem genannten Institute, teilte uns mit, dass diese morphologischen Verschiedenheiten nicht zu der Annahme zweier verschiedenen Arten berechtigten ; viel mehr seien diese Verschiedenheiten nur auf ein anderes Klima, sowie auf andere Bodenbeschaffenheit des Standortes zurückzuführen. Herr Professor SCHUMANN ist der Meinung, dass es nur *eine* Acocanthera Art in Afrika giebt und diese ist in Afrika von Abyssinien bis zur Nordgrenze Natals verbreitet. Dieser Ansicht des Herrn Professor SCHUMANN können wir uns nicht anschliessen, da die angestellten chemischen Untersuchungen unserer Ansicht nach das Gegenteil bewiesen haben. Wir haben nämlich gefunden, dass sowohl in dem Holz, wie auch in dem Blättern der Acocanthera von Bagamoyo ein rot brauner Farbstoff in grosser Menge vorhanden ist, der den beiden Arten von Mombo und Tanga *vollkommen* fehlt. Aus einem Kilo Holz erhält man bei der Extraction mit Alkohol als Nebenproduct ca. 15—20 gr. eines pulverigen, leichten, nicht giftigen, rotbraunen Farbstoffs, auf den wir weiter unten noch einmal zurückkommen werden. Wir glauben diese Thatsache allein genügt, um die uns vorliegende Acocanthera von Bagamoyo von der von Mombo und Tanga als eine besondere Art ansprechen zu können.

Die Früchte von Tanga waren kleiner als von Bagamoyo u. Mombo. Leider haben wir nur wenige Früchte erhalten und diese wenige waren bis zu 95 % von Insecten zerfressen, so dass das Fruchtfleisch ein Mehl, durchsetzt von Insectenresten, darstellte. Jedenfalls aber war in den Früchten aller drei « Arten » nur *ein* kugelrundes Samenkorn, etwa 1 cm. im Durchmesser, gelblich, durchscheinend wie Chalcedon und hart, enthalten. FRASER hat dagegen in seiner Arbeit (l. c.) Früchte von Acocanthera Schimperi abgebildet die *zwei bohnenähnliche* Samen enthalten, so dass noch eine weitere Art von Acocanthera anzunehmen ist; in derselben Arbeit führt FRASER noch Acocanthera abyssinica, venenata, spectabilis, deflersii auf. Ferner bespricht FRASER in seiner Arbeit eine Acocanthera edulis, die im Somalilande vorkommt, nicht giftig ist und von verschiedenen Forschungsreisenden als essbar bezeichnet wird. In Bezug auf die Grösse und die Verteilung der Sclerenchymzellen waren bei den uns vorliegenden Producten keine wesentlichen Unterschiede zu bemerken. FRASER und BALFOUR versuchten auch hiermit die Verschiedenheit zweier Acocanthera Species zu beweisen.

Aus allem diesem geht deutlich hervor, dass die Acocanthera verschiedenartig, sowohl in morphologischer als auch in physiologischer Beziehung vorkommt : Wenn auch berücksichtigt werden muss, dass viele Pflanzen durch verschiedenartiges Klima, wie durch verschiedene Boden-

beschaffenheit des Standortes manche Abweichungen und Veränderungen aufweisen — wir wollen z. B. nur auf den Unterschied im Giftgehalt von Digitalis im verschiedenen Bodenarten hinweisen — wird man daher, ohne der von einigen Forschern beliebten Arten-spalterei zu huldigen, doch einige Arten bei der Acocanthera unterscheiden müssen.

Zunächst untersuchten wir die Hölzer, Blätter und Früchte der Bagamayo Art. Da wir schon früher einige Versuche mit Tanga-Holz angestellt hatten, ohne eine *krystallisirte* giftige Substanz zu erhalten, so waren unsere jetzigen Versuche mit dem Bagamoyoprodukten in erster Linie darauf gerichtet, das krystallinische giftige Glycosid aus diesem Holz, womöglich in grosser Menge, zu erhalten.

Zu diesem Zwecke wurde fein zerriebenes Holz, sowie Blätter und Früchte der Bagamoyo-Art je mit Alkohol verschiedener Concentration und bei verschiedenen Temperaturen extrahiert. Wir erhielten jedesmal, gleichgiltig welche Temperatur oder Concentration des Alcohols wir anwandten, einen fast dunkel rotbraunen, etwas süsslich aromatisch riechenden, stark schäumenden Extract. Diese Flüssigkeit versetzten wir mit Bleiessig, filtrierten, entbleiten nach dem Neutralisieren mit kohlensaurem Kalk mit Schwefelwasserstoff, filtrierten wieder und dampften den Alkohol im Vacuum bis auf ca. 100 c.c. ein.

Liessen wir die entbleite und filtrierte alkoholische Lösung in der Kälte stehen, so schieden sich einige nicht giftige Nadeln ab, die beim Erhitzen im Röhrchen unter Explosion verbrannten und Blei zurückliessen. Da wir von diesem nicht giftigen Nebenproduct nur ausserordentlich wenig erhielten, haben wir diesen Körper nicht weiter untersucht. Beim Eindampfen im Vacuum schied sich aus der alkoholischen Extraction besonders beim Zusetzen von Wasser ein rotbrauner Farbstoff in reichlicher Menge ab, ausserdem bewirkte der Wasserzusatz auch noch das Ausfällen des noch in Lösung befindlichen Gummis.

Diese mit Wasser versetzte und filtrierte Lösung wurde dann bei möglichst niedrieger Temperatur im Vacuum bis zu einer syrupartigen Flüssigkeit concentriert. Diese Flüssigkeit liessen wir im Exsiccator über Chlorcalcium stehen, bis schliesslich nur noch eine gelbbraune durchsichtige Substanz von der Consistenz von weichem Wachs zurückblieb. Während dieser ganzen Manipulation der Concentrierung und Reinigung, die viele Tage in Anspruch nahm und absichtlich unterbrochen wurde, wurden niemals auch nur Spuren von Krystallbildung wahrgenommen.

Es wurden sodann neue Extractionen vorgenommen und nach den von FRASER (1) und von ARNAUD (2) angegebenen Methoden verarbeitet, nach welchen diese Forscher aus einer Acocanthera Spec. ein krystallsirtes Glycosid erhalten haben. Sämmtliche Versuche blieben ohne Erfolg. Statt des Bleiessigs verwandten wir frisch gefälltes Bleihydroxyd; ferner fällten wir nur mit Kalk. Bei der Kalk-Blei Fällung erhielten wir ein schön krystallisirendes Nebenproduct einer nicht giftigen organischen Verbindung, die sich zuletzt beim Concentrieren der gereinigten Giftflüssigkeit über Chlorcalcium abschied. Diese Verbindung ist leicht zersetzlich, reagiert neutral und krystallisiert meist in Nadeln, jedoch wurden durch Umkrystallisieren aus verd. Alkohol einige einfache Octaeder des regulären Systems erhalten; diese, wie die Flüssigkeit, zeigten optische Isotropie. Statt der alkoholischen Extraction wandten wir die wässerige an und reinigten sowohl mit Blei als auch mit Kalk. Hier stellten sich beim Eindampfen im Vacuum grosse Schwierigkeiten entgegen, da die mit in Lösung gegangenem sich langsam abscheidenden Eiweisskörper im Verein mit dem noch in Lösung befindlichen Farbstoff das ohnehin starke Schäumen der Flüssigkeit vergrösserten. Wir erhielten nach dieser Methode auch schliesslich nur unseren gelbbraunen durchsichtigen Syrup, wie vorher ohne jegliche Spur von Krystallbildung. Da dieser Syrup mit Wasser keine Krystalle lieferte, versuchten wir ihn mit Hülfe anderer Lösungsmittel zur Krystallisation zu bringen. Der Giftsyrup ist leicht löslich in Methyl- und Aethylalkohol, sehr wenig in Aether, Aceton und Chloroform, fast gar nicht in Petrolaether, Benzol, Xylol, Ligroïn. Bei Zusatz von absol. Alkohol entsteht ein weisser Niederschlag, der sich sehr bald als ein brauner Syrup, ölartig zu Boden setzt, um sich schliesslich aufzulösen. Ebenso entsteht ein weisser Niederschlag bei Zusatz von wasserfreiem Aether zur alkoholischen Lösung; auch dieser zieht sehr schnell Wasser an und setzt sich ölartig ab. Wir versuchten nun den noch etwa 18 % Wasser enthaltenden Syrup den wir möglichst schnell mit Alkohol verrieben und gelöst hatten durch wasserfreien Aether zu fällen ohne Zutreten von feuchter Luft. Zu diesem Zweck wurde die Fällung mittels Aether und Abfiltrieren des Aether-Niederschlages in einem grossen Glockenexsiccator über Chlorcalcium bei Abschluss der Luft vorgenommen. Wir beobachteten jedoch, dass der abfiltrirte Niederschlag in dem Augenblick, wo er mit der Luft in Berührung kam, Wasser anzog

(1) FRASER : Pharm. Journ. u. Transact., 1893.
(2) ARNAUD : Compt. rend., 1888, 107; 1898, 126.

und wieder seine syrupartige Consistenz annahm. Wir kamen nun zu der Vermutung, dass die wasserhaltige Substanz einen ausserordentlich niedrigen, weit unter Null liegenden Schmelzpunkt besitze. Da wir Kältemischungen schon bei der Fällung mit Aether ohne Erfolg angewandt hatten, übergossen wir im Becherglass einige Tropfen von sorgfältig gereinigten Giftsyrup mit flüssiger Luft; fast nach Verdunsten der flüssigen Luft boten sich uns reguläre Krystalle von ca. 2 mm. Axenlänge dar, die nach 1 Minute etwa infolge der steigenden Temperatur wieder verschwanden Dieses Phänomen lässt uns die Annahme nicht unberechtigt erscheinen, dass man auf diese Weise noch manche andere interessante, chemisch einheitliche Körper, die man bis jetzt für amorph gehalten hat, wenn auch nur für kurze Zeit, krystallisirt wird erhalten können.

Unsere Versuche mit flüssiger Luft, die wir auch nach anderer Richtung fortsetzen werden, hatten sich der freundlichen Unterstützung des Direktors der Markt und Kühlhallen Gesellschaft in Berlin, Herrn KRÜGER, zu erfreuen im Einverständniss mit Herrn Geheimrat v. LINDE, München. Der ca. 18 % Wasser enthaltende Giftsyrup, den wir, gleichgiltig nach welcher Methode wir arbeiteten, erhielten, reagiert schwach sauer, *dreht die Polarisationsebene des Lichtes nicht,* giebt mit FEHLING'scher Lösung eine Reduction und ist optisch isotrop. Eine grössere Portion dieses Syrups ca. 5 gr. wurde in wenig Wasser gelöst und wiederholt mit Bleihydroxyd und mit Thierkohle gereinigt, sodann auf die frühere Concentration im Vacuumexsiccator gebracht, mit absolutem Alkohol aufgenommen und wiederholt mit Aether extrahirt und wieder concentrirt. Diese auf das Sorgfältigste gereinigte Substanz wurde zur Elementaranalyse verwandt.

Ein Teil der Substanz wurde im Vacuum-Trockenschrank bis 104° getrocknet; es ergab sich ein Wassergehalt von 18,92 % Wasser.

WASSERBESTIMMUNG.

0,1955 gr. Substanz verlor bis zur Gewichtsconstanz 0,0370 gr. = 18,92 % H_2O.

C UND H BESTIMMUNG

I. *Wasserhaltige Substanz.*

Angew. 0,1929 gr. S. ergaben 0,1263 gr. H_2O = 5,9 % H
» » » » » 0,2547 gr. CO_2 = 36,01 % C
auf trockene S. berechnet = 44,4 % C.

II. *Wasserfreie Substanz.*

Angew. S. 0,1593 gr. ergaben 0,0928 gr. H_2O = 6,47 % H.
» 0,2546 gr. CO_2 = 43,6 % C.

ANALYSEN.

	C	H
I.	44,4	7,2
II.	43,6	6,5

Aus diesen Analysen geht deutlich hervor, dass man es mit einem neuen « amorphen » Glycosid zu thun hat, da die von BRIEGER und anderen Forschern aus Acocanthera-Arten bisher isolirten « amorphen » Glycoside einen Kohlenstoffgehalt von einigen 50 % hatten; es ist also nicht identisch mit dem von BRIEGER benannten Abyssinin oder dem von ARNAUD beschriebenen « amorphen » Ouabain ». Leider gestattete uns die geringe Ausbeute an Material, ca. 3—5 gr. Gift-Syrup pro Kilo Holz, nicht genauere Untersuchungen der Spaltungsproducte anzustellen. Wie schon erwähnt, dreht die Flüssigkeit nicht die Polarisationsebene des Lichtes.

Nach vielen Vorversuchen bestimmten wir die Dosis letalis bei Tieren; und zwar betrug diese 2,4 mgr pro Kilo Meerschwein. Der Tod trat innerhalb 30 Minuten unter Brech- und Krampferscheinungen und Harn und Kotabgabe ein. Das Gift wurde dem Meerschwein unter die Bauchhaut gespritzt. Dieselbe Dosis pro Kilo Kaninchen zeigte ausser einigen vorübergehenden Lähmungserscheinungen der hinteren Extremitäten keine sichtbareren Wirkungen. Dieses Glycosid anästhesirt im Gegensatz zu den früher beschriebenen nicht die Cornea und erweitert nicht die Pupille. Wir glauben ferner die Beobachtung gemacht zu haben, dass auch das reine Gift im Exsiccator und im Dunkeln aufgehoben im Laufe der Zeit an Giftwirkung verliert. Dasselbe ist bereits von Forschungsreisenden über die Pfeilgifte berichtet worden. Der Giftsyrup auf 100° im Trockenschrank erhitzt ist vollständig ungiftig. Wurde eine Lösung des Glycosids mit ein Paar Tropfen verd. Salzsäure versetzt und auf 70° erwärmt so schieden sich nach einigen Stunden in der Kälte wenige Nadeln ab, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Etwa 2 mgr. dieser Nadeln aufgelöst und unter die Bauchhaut gespritzt töteten ein Meerschwein in 1 Stunde ohne Brechreiz, unter allgemeinen Krampferscheinungen, wobei die Tiere hoch in die Luft geschleudert wurden. Der Brechreiz und die Zwerchfellkrampferscheinungen, wie sie bei den bisher beschriebenen Giften beobachtet wurde, war bei dem vorher besprochenen Körper nicht wahrzunehmen.

Natürlich waren wir bestrebt nicht nur die giftigen Principien dieser Acocanthera zu erforschen, sondern auch ein Mittel zu finden, dass im Stande ist, die starke Giftwirkung auf den Organismus aufzuheben. Da frühere Versuche der Immunisierung fehlschlugen, versuchten wir diesmal auf fermentativen Wege, diese wichtige Frage zu lösen. Bekanntlich sind in verschiedenen Früchten, in denen giftige, resp. Giftgruppen enthaltende Glycoside gefunden wurden, auch Fermente nachgewiesen, die

diese Glycoside spalten, so z. B. ist in der Bittermandel das Glycosid Amygdalin und das Ferment, das Emulsin, enthalten. Dieses Ferment Emulsin spaltet das Amygdalin in Stärke und Blausäure. Wir vermuten daher, dass in dem Fruchtfleisch, das bei den früheren Arten von Brieger als nicht giftig befunden ist, auch ein Ferment enthalten ist, das das Glycosid der Pflanze spaltet. Wir hoffen dann durch Einspritzen der Fermentlösung eine Spaltung des Glycosids und auf diese Weise eine Aufhebung der Giftwirkung zu erzielen. Leider waren die uns mitgesandten Früchte nicht brauchbar, wie oben erwähnt, so dass wir die dahin zielenden Versuche verschieben müssen, bis einige neue Sendungen Früchte eintreffen.

Wir versuchten gleichzeitig mit dem Gift Fermentlösungen von Zymase und von Emulsin dem Tiere einzuspritzen, haben mit diesen Versuchen jedoch bis jetzt noch kein nennenswertes Resultat erreicht.

Berlin, Januar 1904.

Mittheilung aus dem pharmacologischen Institute der Universität zu Budapest. (Prof. Á. v. Bókay.)

Zur Glukuronsäure-Frage.

von

Dr BÉLA v. FENYVESSY,
Assistenten am Institut.

Die Glukuronsäure wird allgemein als Oxydationsproduct des Traubenzuckers aufgefasst. Ueber ihre Entstehung im Tierkörper finden wir in der Litteratur zwei principiell entgegengesetzte Meinungen.

Nach Schmiedeberg und Meyer (1) soll der Traubenzucker im Organismus zunächst zu freier Glukuronsäure oxydirt und diese weiterhin für gewöhnlich vollständig verbrannt werden; wenn aber im Körper zur Paarung geeignete Substanzen vorhanden sind, soll die Glukuronsäure durch diese gebunden und vor der Verbrennung geschützt werden.

Im Gegensatze hiezu soll nach E. Fischer und Piloty (2) die Glukuronsäure nicht in freiem Zustande entstehen; es soll vielmehr ihrer Bildung eine Synthese des Traubenzuckers mit Alkoholen, Phenolen etc. vorangehen, und erst an diesen glukosidartigen Verbindungen die Oxydation des Zuckers zu Glukuronsäure erfolgen. Der principielle Gegensatz zwischen diesen beiden Auffassungen besteht darin, dass nach Schmiedeberg und Meyer die Glukuronsäure eine physiologische, intermediäre Oxydationsstufe des Traubenzuckers, nach Fischer und Piloty aber ein, von der Anwesenheit paarungsfähiger Substanzen abhängiges, also rein zufälliges Stoffwechselproduct darstellt.

Beide Anschauungen beruhen auf theoretischen Betrachtungen, resp.

(1) Zeitschr. f. phys. Chemie, III, 422.
(2) Ber. d. d. chem. Ges., XXIV, 521.

auf in vitro ausgeführten Reactionen. Directe Tierversuche zur Erforschung der Bedingungen, unter denen Glukuronsäure gebildet wird, sind folgende:

THIERFELDER(1) fand in dem Harne von hungernden Kaninchen, denen er Chloralhydrat und tert. Amylalkohol verabreichte, reichlich gepaarte Glukuronsäuren, woraus er auf die Möglichkeit der Bildung von Glukuronsäure aus Eiweiss schloss. Gegen diesen Schluss erhob NEBELTHAU(2) den Einwand, dass Kaninchen am 5.—6. Hungertage noch über Glycogen verfügen, folglich die von THIERFELDER gefundene Glukuronsäure auch aus diesem entstanden sein konnte. Dagegen spricht ein von KÜLZ(3) mitgeteilter Hundeversuch ebenfalls für die Möglichkeit der Glukuronsäurebildung aus Eiweiss. LOEWI(4) versuchte die Frage, ob die Glukuronsäure unmittelbar aus Traubenzucher entsteht, mit Hilfe der Phlorizinvergiftung zu entscheiden. Er erzeugte durch passende Dosirung des Phlorizins eine maximale Zuckerausscheidung und nahm an, dass in diesen Fällen sämmtliche Quellen der Zuckerbildung erschöpft waren. Würde nun der Organismus in diesem Zustande — durch Kampherverfütterung — zu Glukuronsäurebildung angeregt, so müsste — im Falle einer directen Entstehung der Glukuronsäure aus Traubenzucker — die Ausscheidung des letzteren entsprechend abnehmen. Eine solche Gesetzmässigkeit kam aber in seinen Versuchen nicht zum Vorschein, und so gelangte er zum Schlusse, dass « weder die Muttersubstanzen für die Glukuronsäure dieselben sind wie für den Zucker, noch dass die Säure aus diesem selbst entsteht. »

Gegen diese Beweisführung machte später MAYER geltend, dass die Voraussetzung von LOEWI, als wenn der Kohlehydratvorrat seiner Versuchstiere erschöpft gewesen wäre, insofern nicht zutreffe, als Hunde, die lange Zeit unter dem Einflusse des Phlorizins stehen, noch ganz erhebliche Mengen Glycogen besitzen können; auch bemerkt er, dass die Zahlen, welche LOEWI für den ausgeschiedenen Zucker und die Camphoglukuronsäure anführt, nicht zuverlässig sein können, weil er der Thatsache, dass das linksdrehende Phlorizin zum Teil in den Harn übergeht, nicht Rechnung trägt.

Die bisher erwähnten Untersuchungen sprechen also dafür, dass die Bildung von gepaarten Glukuronsäuren unabhängig von den Kohlehydraten

(1) Zeitschr. f. phys. Chemie, X, 163.
(2) Zeitschr. f. Biologie, XXVIII, 130.
(3) Cit. nach NAUNYN : *Diabetes mellitus* (in NOTHNAGEL's Spec. Path. u. Ther.), 8.
(4) Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. XLVII, 56.

des Organismus vor sich geht. In einem ganz anderen Lichte erscheint die Frage nach den Versuchen von HILDEBRANDT und von MAYER.

HILDEBRANDT(1) machte im Laufe seiner schönen Untersuchungen über das Schicksal einiger Piperidin-Derivate im Tierkörper die Beobachtung, dass die Giftwirkung dieser Präparate durch schlechte Ernährung der Tiere erhöht, durch Verfütterung verschiedener Zuckerarten — besondere derjenigen, die als Glycogenbildner am wirksamsten sind — hingegen aufgehoben wird. HILDEBRANDT fand weiterhin, dass die erwähnten Gifte im Organismus unschädliche Verbindungen mit Glukuronsäure eingehen, und erklärt hieraus die günstige Wirkung des Zuckers, indem dieser die Glukuronsäurebildung vermehre. Die Menge der ausgeschiedenen Glukuronsäure hat jedoch HILDEBRANDT nicht bestimmt.

In den letzteren Jahren hat sich P. MAYER(1) besonders eingehend mit der Glukuronsäure-Frage beschäftigt. Es seien an dieser Stelle nur die principiell wichtigsten und hauptsächlich diejenigen Ergebnisse seiner Untersuchungen hervorgehoben, die auf dem Wege von Tierversuchen gewonnen wurden. Bezüglich der Abstammung der Glukuronsäure schliesst sich MAYER der Ansicht von SCHMIEDEBERG und MEYER an; er nimmt an, dass der physiologische Abbau des Traubenzuckers — wenigstens zum Teil — über die Glukuronsäure, als erste Oxydationsstufe seinen Weg nehme. Reicht die oxydirende Kraft des Organismus nicht aus, um den Zucker vollständig zu verbrennen, so nimmt die Menge dieses intermediären Productes zu. Eine solche Vermehrung der Glukuronsäurebildung konnte MAYER an Tieren durch künstliche Einschränkung der Atmung oder durch Verfütterung grosser Zuckermengen hervorrufen. Er suchte durch specielle Versuche zu beweisen, dass die von ihm beobachtete Mehrausscheidung von gepaarten Glukuronsäuren auf einer Zunahme der Glukuronsäure selbst und nicht etwa der Paarlinge (Phenol. Indol) beruht. Welch entscheidenden Einfluss der Kohlehydratgehalt des Organismus auf die Glukuronsäurebildung ausübt, geht nach MAYER auch daraus hervor, dass Hungerkaninchen nach Verfütterung von Campher weniger Glukuronsäure als normale Tiere ausscheiden, dass aber die Menge der Camphoglukuronsäure durch Eingabe von Zucker resp. von Glukuronsäure wieder auf die normale Höhe, ja sebst über die « theoretisch möglichen Grenzen » gebracht werden kann.

Ich komme bei der Schilderung meiner eigenen Versuche auf einige

---

(1) Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. XLIV, 278.

(2) Zeitschr. f. klin. Med. XLVII, 68.

Punkte der MAYER'schen Untersuchungen noch zurück, und will hier nur die Polemik, die sich über die vorliegende Frage zwischen MAYER und BIAL (1) entspann, erwähnt haben. BIAL wies — unter anderen — darauf hin, dass gepaarte Glukuronsäuren auch mit den (menschlichen) Faeces ausgeschieden werden; daher die Harnuntersuchung allein keinen sicheren Aufschlus über den ganzen Umfang der Glukuronsäurebildung erteilen könne; auch findet er die von MAYER angewandten Reactionen zu quantitativen Zwecken unbrauchbar. Bezüglich sonstiger Einzelheiten verweise ich auf das Original.

Versucht man nun, auf Grund der mitgeteilten Versuche eine Vorstellung über die Entstehungsweise, sowie über die biochemische Bedeutung der Glukuronsäure sich zurecht zu legen, so muss man zu zwei verschiedenen Auffassungen gelangen.

Nach THIERFELDER, KÜLZ oder LOEWI wird die Menge der Glukuronsäure nicht von den vorräthigen Kohlehydraten, sondern von den paarungsfähigen Substanzen bestimmt. Einen näheren Einblick in diesen Vorgang gestatten die bisherigen Untersuchungen wohl nicht, denn es lässt sich auf Grund derselben nicht sicher entscheiden, ob die Moleküle der Glukuronsäure als solche von den Eiweisskörpern abgespalten, oder von dem aus letzteren entstandenem Traubenzucker durch Oxydation gebildet, oder aber aus kleineren Atomcomplexen aufgebaut werden; jedenfalls lässt sich nach diesen Versuchen aus der Menge der ausgeschiedenen gepaarten Glukuronsäuren kein Rückschluss auf das Schicksal des Traubenzuckers im Stoffwechsel ziehen. Auch erscheint bei dieser Auffassung eine künstliche Beeinflussung der Glukuronsäure-Synthese — ev. im Sinne einer Entgiftung — durch Verfütterung von Kohlehydraten aussichtslos. Anders nach MAYER. Seine Versuche weisen darauf hin, dass der Umfang der Glukuronsäurebildung in engstem Zusammenhange mit der Menge resp. mit der Oxydation des Traubenzuckers steht; die Entstehung dieser Säure aus sonstigen Quellen ist zwar auch nach MAYER möglich, jedoch viel schwieriger und beschränkter. Es wäre demnach nach MAYER die Möglichkeit geboten, eine Vermehrung der Glukuronsäure und eine Entgiftung paarungsfähiger Substanzen durch Zufuhr von Zucker zu bewirken. Die Beobachtungen von HILDEBRANDT könnten hiefür als die entsprechenden experimentellen Beläge gelten.

---

(1) BIAL: Beitr. z. chem. Physiol. und Path. II, 528 und 532; Zeitschr. f. klin. Med. XLVII, 489; MAYER: Berlin. klin. Wochenschr., 1903, H., 13; BIAL und HUBER: ebenda, H., 18.

Angesichts der widersprechenden Litteraturangaben schien es mir geboten die vorliegende Frage einer weiteren experimentellen Prüfung zu unterziehen. Ich fühlte mich hiezu umsomehr veranlasst, da ich schon vor längerer Zeit (vor der MAYER'schen Publication) Versuche über die Bildung von gepaarten Glukuronsäuren unter pathologischen Verhältnissen anstellte und gelegentliche Beobachtungen an verschiedenartig ernährten Tieren machte, die in bestem Einklange mit den Angaben von THIERFELDER etc., nicht aber mit denjenigen von MAYER standen. Die Klarstellung der Frage war mir also die nothwendige Vorbedingung zu meinen später mitzuteilenden Untersuchungen.

Der Zweck der nachstehenden Versuche ist : festzustellen, wieweit die Bildung von gepaarten Glukuronsäuren durch den Kohlehydratgehalt des Organismus beeinflusst wird. Es sollen hauptsächlich die zwei extremen Fälle besprochen werden, nämlich : die Bildung von gepaarten Glukuronsäuren 1) bei möglichst volkommenem Glycogenmangel, 2) bei übermässiger Zuckernahrung resp. bei alimentärer Glukosurie. Der Gang meiner Versuche stimmt im Wesentlichen mit den früheren Forschungen überein, nur suchte ich die im Laufe der Zeit zu Tage geförderten Fehlerquellen auszumerzen. Es sei noch bemerkt, dass ich die angeblichen Quellen der Glukuronsäure bei meinen Versuchen wohl vor Augen behielt; dabei jedoch des Umstandes eingedenk war, dass die Menge der ausgeschiedenen *gepaarten* Glukuronsäuren nicht nur von den Entstehungsbedingungen der *Glukuronsäure* allein, sondern auch von denen der betreffenden Paarlinge beeinflusst werden kann, sowie auch von dem Vorgang der Synthese und von der Tätigkeit der Ausscheidungsorgane.

Beschreibung der Versuche.

Sämmtliche Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt. In der Normalperiode wurden sie mit Hafer ernährt; die wichtigsten Versuche wurden aber — zur Controlle — auch an mit Kohl ernährten Thieren wiederholt. Um eine ausgiebige Glukuronsäureausscheidung hervorzurufen, verabreichte ich den Thieren zumeist Campher; in einer Reihe von Versuchen kam Chloralhydrat, Phenol oder Carbostyril zur Anwendung. Von dieser zuletzt genannten Substanz wies ich in einer früheren Arbeit (1) nach, dass sie Curareartig wirkt und sich teils mit Glukuronsäure, teils mit Schwefelsäure paart. Der 24-stündige Harn wurde mittelst Katheter oder durch Abpressen genommen und der Käfig mit destillirtem Wasser nach-

(1) Zeitschr. f. phys. Chemie, XXX, 552.

gespült. Die Harnuntersuchung begann 1—2 Tage vor dem eigentlichen Versuche und wurde nachher so lange fortgesetzt, bis sich der Harn wieder als normal erwies. Er wurde jedesmal auf Zucker und Eiweiss geprüft; bei positivem Ausfall der entsprechenden Proben wurde der Zucker vergohren, das Eiweiss durch Aufkochen (ev. unter Zusatz von Essigsäure und NaCl) entfernt. Controllversuche zeigten, dass die gepaarten Glukuronsäuren, mit denen ich zu thun hatte, durch dieses Verfahren nicht angegriffen werden.

Der zucker- und eiweissfreie Harn wurde mit Bleizucker geklärt, um nun die gepaarten Glukuronsäuren polarimetrisch bestimmen zu können. Die an einer Harnprobe abgelesene Ablenkung wurde auf die Gesammt-Harnmenge berechnet und das Ergebnis in Traubenzuckerwerten ausgedrückt. Auf eine Umrechnung auf Glukuronsäure (s. bei MAYER) habe ich unter anderen aus dem Grunde verzichtet, weil das für die wässerige Lösungen der einzelnen gepaarten Verbindungen resp. deren Salze ermittelte spec. Drehungsvermögen für ihre Lösungen im Harn nicht unbedingt maasgebend ist; bei den Campherversuchen besonders darum nicht, weil es nach SCHMIEDEBERG und MEYER drei verschiedene Camphoglukuronsäuren gibt (l. c.).

Die Bestimmung der gepaarten Glukuronsäuren im *Kote* nahm ich im alkoholischen, schliesslich im Wasser gelösten Kotextract vor, nachdem ich von der Zulässigkeit dieses Vorganges auf folgende Weise mich überzeugt hatte. Ich habe zunächst durch eine Reihe von Versuchen festgestellt, dass die linksdrehenden Substanzen dem eingedampften Campherharn durch wiederholtes Auskochen mittelst 96 %-igem Alkohol quantitativ entzogen werden können. Es enthielt z. B. Kaninchenharn nach Verfütterung von 2 gr. Campher in nativem Zustande untersucht, 2,58 gr. Camphoglukuronsäure (auf die Gesammtmenge berechnet). Ich hatte nun einen Teil des Harnes auf dem Wasserbade eingedampft, 4 mal mit Alkohol ausgekocht, den Auszug vom Alkohol befreit, mit wenig Wasser verdünnt und mit Bleizucker versetzt. Das Filtrat enthielt nach der polarimetrischen Bestimmung (2,64 gr.). Behandelte ich den Kot normaler Kaninchen auf derselben Weise, so erhielt ich immer optisch inactive Extracte; wurde aber dem Kote vorher Campherharn von bekanntem Glukuronsäuregehalt zugesetzt, so konnten in dem Gemisch die linksdrehenden Substanzen mit dem beschriebenen Verfahren quantitativ bestimmt werden. Ich habe nun in 5 Versuchen nach Verfütterung von 1—1,5 gr. Campher sowohl den Harn, als auch den Kot sonst normal ernährter Tiere untersucht. Der Koth erwies sich jedesmal optisch

inactiv. Bei den Hungerversuchen konnten für die Ausscheidung der gepaarten Glukuronsäuren schon von vornherein nur die Nieren in Betracht kommen, da selbst unter den Tieren, die, mit Maulkorb versehen, ihren Kot nicht fressen konnten, am 9—13 Carenztage sich kein Kot mehr fand. Bei solchen Tieren, welche — wie später ausführlicher beschrieben wird — grosse Zuckermengen per os erhielten, fand ich den Kot, so lange er von normaler Menge und Consistenz war, ebenfalls optisch inactiv. Trat Durchfall ein, so musste der Versuch — aus naheliegenden Gründen — als unbrauchbar betrachtet werden.

Nach alledem glaube ich behaupten zu dürfen, dass in meinen Versuchen die Gesammtmenge der gebildeten gepaarten Glukuronsäuren mit dem Harn ausgescheiden wurde. In den nachstehenden Protokollen werden daher nur die Harnbefunde angegeben.

Die Ergebnisse der qualitativen Zucker- und Eiweissproben waren folgende. Dem normalen Kaninchenharne kommt, bekanntlich, eine geringe Reductionsfähigkeit zu, auch enthält er gewöhnlich Spuren von Eiweiss. Bei Hungertieren fand ich den Eiweissgehalt des Harnes meistens deutlich vermehrt; Glykosurie habe ich bei diesen Tieren — ohne sonstige Behandlung — nicht beobachtet; dagegen trat eine solche in den Zuckerversuchen fast ausnahmslos auf. Von den untersuchten gepaarten Glukuronsäuren war die Urochloral- und die Carbostyril-Glukuronsäure sehr oft von gährungsfähigem Zucker begleitet; die Phenylglukuronsäure dagegen nicht. Unter etwa 50 Campherversuchen (worin die mit gleichzeitiger Zuckerverfütterung nicht inbegriffen sind) trat Glykosurie nur dreimal, und zwar bei einem normalen und zwei Hungertieren auf

Die Ausscheidung von gepaarten Glukuronsäuren bei normal ernährten Kaninchen nach Eingabe von paarungsfähigen Substanzen.

Den normalen Harn fand ich in der Mehrzahl der Fälle optisch inactiv; hie und da beobachtete ich eine geringfügige Linksdrehung, die in maximo 0,1 % entsprach. Vielleicht lassen sich diesem letzteren Umstande die aus den Nachstehenden ersichtlichen Schwankungen zuschreiben.

Die Menge der ausgeschiedenen Camphoglukuronsäure betrug nach 1 gr. Campher (in Sesamöl per os oder subcutan), in 18 Fällen : 1,10—1,20 gr.; in 7 Fällen : 1,20 - 1,30 gr.; in 3 Fällen : 1,30—1,35 gr.; nach 1,5 gr. Campher, in 3 Fällen : 1,65—1,75 gr.; nach 2 gr. Campher, in 3 Fällen : 2,6—2,8 gr.

Vergleicht man diejenigen Versuche, welche an demselben Tiere ausgeführt wurden, so sind die Schwankungen viel geringer.

Nach Verabreichung von 0,5 gr. Chloralhydrat (in wässeriger Lösung per os) wurden ausgeschieden, in 8 Fällen : 0,55—0,70 gr.; nach 0,75 gr. Chloralhydrat, in 12 Fällen : 1,0—1,2 gr.; nach 1 gr. Chloralhydrat, in 10 Fällen : 1,55—1,75 gr.

In den Phenolversuchen wurden gefunden : nach 0,3 gr. Phenol (in 2 %-iger Lösung per os), in 6 Fällen : 0,8—0,9 gr.; nach 0,4 gr. Phenol, in 6 Fällen : 1,25—1,35 gr.; nach 0,5 gr. Phenol, in 3 Fällen : 1,50—1,60 gr.

Die Ausscheidung der gepaarten Verbindungen war in den Chloral- und Phenolversuchen immer innerhalb 24 Stunden beendet. Dasselbe war der Fall nach geringeren Campherdosen. Dagegen konnte im Harne nach Darreichung von 2 gr. Campher gewöhnlich noch nach 48 Stunden Camphoglukuronsäure nachgewiesen werden (Linksdrehung, Campherolgeruch bei der Spaltung).

Die Ausscheidung von gepaarten Glukuronsäuren bei Hungerkaninchen.

Wie eingangs erwähnt, constatirten THIERFELDER und KÜLZ bei Hungertieren eine reichliche, MAYER hingegen in drei Campherversuchen am 9—13 Carenztage eine deutlich, etwa um 50 % verminderte Bildung von Glukuronsäure. An einem dieser Tiere konnte MAYER die Menge der Camphoglukuronsäure nachträglich mit Hilfe von 10 gr. Traubenzucker wieder auf die normale Höhe, bei einem zweiten durch Eingabe von 7 gr. glukuronsaur. Natron sogar « über die theoretisch möglichen Grenzen » steigern.

Die Abnahme der Glukuronsäurebildung schreibt MAYER dem Glycogenmangel zu obwohl er die Organe daraufhin nicht untersuchte. Hätte es sich aber herausgestellt, dass die Versuchstiere von MAYER nach der langen Carenz und nach Ausscheidung immerhin beträchtlicher Glukuronsäurenmengen noch über Glycogen verfügten, so würde die Ursache der von MAYER beobachteten Abnahme der gepaarten Glukuronsäuren nicht mehr so klar liegen. Ich habe thatsächlich in einer Reihe von Fällen am Ende der jeweiligen Hungerperiode noch wägbare Glycogenmengen in den Organen gefunden (nach der von PFLÜGER modificirten Methode von BRÜCKE-KÜLZ). Ich verfüge jedoch auch über einige Versuche in denen der Glycogenschwund ein vollständiger war.

Die Resultate meiner Hungerversuche sind aus den nachstehenden Protokollen ersichtlich.

Versuch I.

16. X. 1902. — Kaninchen von 1600 gr. Körpergewicht.

Menge der ausgeschiedenen gepaarten Glukuronsäuren nach Darreichung von 1 gr. Campher bei normaler Ernährung : 1,22 gr.; am 9. Hungertage, nach 1 gr. Campher : 1,23 gr.; am 13. Hungertage, nach 1 gr. Campher : 1,20 gr. Am 15. Hungertage tritt nach der Verabreichung vom 1 gr. Campher Durchfall auf; Faeces riechen nach Campher; im Harne gefunden : 0,87 gr. Das Thier wiegt jetzt 1000 gr. Leberglycogen : 0,03 gr.; Muskelglycogen : 0,14 gr.

Versuch II.

2. XI. — Kaninchen von 1800 gr.

Nach je 1 gr. Campher werden ausgeschieden gepaarte Glukuronsäuren : normal : 1,15 gr.; am 10. Hungertage : 1,26 gr.; am 12. : 1,14 gr. Körpergewicht : 1250 gr., Leber u. Muskel glycogenfrei.

Versuch III.

5. XI. — Kaninchen von 2050 gr.

Nach je 1 gr. Campher ausgeschieden : normal : 1,30 gr.; am 11. Hungertage : 1,35 gr.; am 13. Hungertage erhält das Tier 1/2 Stunde vor der Camphergabe 10 gr. Dextrose. Durchfall. Harnbefund : 0,80 gr. Glycogen nicht bestimmt.

Versuch IV.

10. XII. — Kaninchen von 2100 gr.

Jedesmalige Campherdosis : 1 gr. ausgeschieden; normal : 1,12 gr.; am 11. Hungertage : 1,15 gr.; am 13. : 1,12 gr.; am 16. : 1,15 gr. gepaarte Glukuronsäuren Körpergewicht : 1450 gr., Leber glycogenfrei; Muskel enthalten 0,22 gr.

Versuch V.

3. I. 1903. — Kaninchen von 1920 gr.

Auf Campherdosen von je 1 gr. ausgeschieden : normal : 1,15 gr.; am 10. Hungertage : 1,25 gr. Körpergewicht : 1350 gr. Leber glycogenfrei, Muskel nicht untersucht.

Versuch VI.

19. I. 1903. — Kaninchen von 3000 gr.

Campherdosis 1,5 gr. ausgeschieden : normal : 1,76 gr. Bei Wiederholung des Versuches am 12. Hungertage war die Ausscheidung erst nach 48 Stunden beendigt; im ganzen : 1,80 gr. Körpergewicht : 1850 gr. Leber und Muskel glycogenfrei.

Versuch VII.

27. III. — Kaninchen von 1700 gr.

Campherdosis : 1,5 gr. ausgeschieden : normal : 1,67 gr. Am 7. Hungertage Strychninkrämpfe während 1 1/2 Stunden. Am 8. Hungertage : 1,5 gr. Campher; im Laufe von 48 St. ausgeschieden : 1,76 gr. Leber und Muskel glycogenfrei.

Versuch VIII.

1. IV. — Kaninchen von 1450 gr.

Campherdosis : 1 gr. ausgeschieden; normal : 1,26 gr. Am 6. und 7. Hungertage,

Strychninkrämpfe. Am 8. Hungertage 1 gr. Campher; ausgeschieden : 1,31 gr. Leberglycogen : 0; Muskelglycogen : 0,13 gr.

Versuch IX.

8. IX. — Kaninchen von 1430 gr.

Auf je 0,40 gr. Phenol werden ausgeschieden : normal : 1,40 gr. gepaarte Glukuronsäuren; am 7. Hungertage : 1,32. Körpergewicht : 1200 gr. Glycogen nicht bestimmt.

Versuch X.

30. X. — Kaninchen von 1700 gr.

Phenoldosis je 0,30 gr. ausgeschieden : normal : 0,82 gr. Am 12. Hungertage : 0,78 gr. Körpergewicht : 1320 gr. Glycogen nicht bestimmt.

Zur Ergänzung der mitgeteilten Daten seien bemerkt : Es wurden sämmtliche Versuche angeführt; nur 5 Chloralversuche blieben unerwähnt, mit Rücksicht auf die — von NEBELTHAU (1) zuerst festgestellten — Glycogenanhäufung. Sie fielen übrigens ganz in demselben Sinne, wie die Angeführten, aus. Während der Hungerperiode erhielten die Tiere nur Wasser und an bestimmten Tagen Campher resp. Phenol. Es wurde durch geeignete Maasregeln die Möglichkeit einer Nahrungszufuhr ausgeschlossen. Die Menge der gepaarten Glukuronsäuren wurde in Traubenzuckerwerten ausgedrückt; die polarimetrisch untersuchten Harnproben waren Eiweiss- und Zuckerfrei. Die Ausscheidung war in allen Fällen, wo im Protokolle keine besondere Bemerkung angefügt ist, innerhalb 24 Stunden beendet.

Es stimmen somit die Resultate meiner Hungerversuche sämmtlich volkommen überein. Die Kaninchen schieden in der Carenz, selbst bei völligem Glycogenmangel ebensoviel gepaarte Glukuronsäuren aus, als bei normaler Ernährung. Eine Abnahme wurde nur in jenen beiden Versuchen (I. und III.) constatirt, wo der eingegebene Campher in Folge der Diarrhoë der Resorption entgangen war.

Die Ursache des Gegensatzes zwischen den MAYER'schen Versuchsergebnissen und den meinigen lässt sich auf Grund der Literaturangaben schwer feststellen. Aus eigener Erfahrung möchte ich nur auf zwei mögliche Fehlerquellen hinweisen. Einerseits habe ich bei zwei Hungertieren nach Eingabe von Campher Glycosurie beobachtet; dies kommt bei normal ernährten Kaninchen sehr selten vor und kann deshalb leicht übersehen werden. Wichtiger erscheint mir aber die in den Protokollen VI und VII angegebene Verzögerung der Glukuronsäureausscheidung. Man konnte hiedurch — bei zu kurzer Beobachtungsdauer — die Vorstellung

(1) Zeitschr. f. Biol., XXVIII, 138.

einer verminderten Glukuronsäurebildung gewinnen. Würde nun eine neue Campherdosis zu einer Zeit verabreicht, wo die vom früheren Versuch herrührende Camphoglukuronsäure noch nicht gänzlich ausgeschieden ist, so könnte zu dieser die neuerdings gebildete hinzutreten — sintemal die Ausscheidung durch Zuckerverfütterung beschleunigt wird — und so eine unerwartet grosse Gesammtmenge vortäuschen.

Inwieweit diese Vermutungen für die Angaben von MAYER zutreffen, will ich nicht entscheiden; jedenfalls muss ich aus meinen zahlreichen, vollkommen congruenten Versuchen den Schluss ziehen, *dass sich das glycogenfreie Kaninchen hinsichtlich seiner Fähigkeit, gepaarte Glukuronsäuren zu bilden, dem normalen Tiere gleich verhält.*

Die Ausscheidung von gepaarten Glukuronsäuren bei übermässiger Zuckernahrung.

Nach MAYER kann, die Glukuronsäurebildung durch Verfütterung von Traubenzucker erhöht werden. Meine Versuchstiere erhielten — bei sonst normaler Nahrung — grosse Mengen von chemisch reinem Traubenzucker (MERCK). Es trat hiebei bei vielen Tieren heftiger Durchfall ein; der Glukuronsäuregehalt des Harnes war in diesen Fällen stets deutlich vermindert In den nachstehenden Protokollen sind nur solche Versuche angeführt, in denen der Stuhlgang ein normaler war (trockene Scybala). Um Wiederholungen zu vermeiden, sei es noch bemerkt, dass in sämmtlichen angeführten Fällen Glycosurie, hie und da auch Albuminurie bestand, dass aber die polarimetrische Untersuchung immer am entzuckerten und von Eiweiss befreiten Harn ausgeführt wurde.

Versuch I.

6. IV. 1902. — Kaninchen von 2500 gr.

30 gr. Dextrose (in zwei Dosen). 7. IV. Harn nach der Vergährung optisch inactiv.

Versuch II.

16. IV. — Kaninchen von 1750 gr.

Innerhalb 48 Stunden, 80 gr. Dextrose (in 4 Dosen). Am ersten Tage breiige Faeces, am zweiten wieder normaler Stuhlgang. Harn (vergohren) optisch inactiv.

Versuch III.

30. X. — Kaninchen von 2420 gr.

25 gr. Dextrose; eine Stunde später 1 gr. Chloralhydrat; 31. X. Harnbefund (nach der Vergährung) : 1,67 gr. gepaarte Glukuronsäuren; 5. XI. : 1 gr. Chloral (kein Zucker); 6. XI. : 1,70 gr.

Versuch IV.

9. II. 1903. — Kaninchen von 2000 gr.

1 gr. Chloralhydrat : 1,55 gr. gepaarte Glukuronsäuren; 12. I. 20 gr. Dextrose + 1 gr.

Chloralhydrat : 1,43 gr. Der Zucker + Chloral-Versuch wird noch dreimal wiederholt : 15. I. : 1,55 gr.; 20. I. : 1,32 gr.; 25. I. : 1,60 gr. gepaarte Glukuronsäuren.

7 weitere Chloralversuche mit ähnlichem Erfolg sollen nicht ausführlich beschrieben werden.

Versuch V.

2. III. — Kaninchen von 1600 gr.

1 gr. Campher : 1,25 gr. gepaarte Glukuronsäuren; 5. III. 25 gr. Dextrose + 1 gr. Campher : 1,15 gr.

Versuch VI.

10. III. — Kaninchen von 1820 gr.

1 gr. Campher : 1,16 gr.; 12. III. 20 gr. Dextrose + 1 gr. Campher : 1,24 gr.

Versuch VII.

18. III. — Kaninchen von 1450 gr.

1 gr. Campher : 1.22 gr.; 20. III. 25 gr. Dextrose + 1 gr. Campher : 1,20 gr.

Versuch VIII.

1. XII. 1902. — Kaninchen von 1500 gr. (SO_4 nach BAUMANN).

	SO_4 *a*	SO_4 *b*	gep. Glukuronsäure
Vorperiode	0,380 gr.	0,0380 gr.	—
	0,350 »	0,0343 »	—
	0,640 »	0,0560 »	—
Nach 0,5 gr. Phenol	0,385 »	**0,1107** »	**1,60** gr.
Nachperiode	0,680 »	0,0321 »	—
	0,560 »	0,0433 »	—
Nach 20 gr. Dextrose + 0,5 gr. Phenol	0,471 »	**0,1359** »	**1,55** gr.

Versuch IX.

4. I. 1903. — Kaninchen von 1800 gr.

	SO_4 *a*	SO_4 *b*	gep. Glukuronsäure
Normal	0,3380 gr.	0,0187 gr.	—
Nach 0,7 gr. Carbostyril	0,1503 »	**0,0769** »	**0,94** gr.
Normal	0,2211 »	0,0135 »	—
	0,2820 »	0,0191 »	—
Nach 25 gr. Dextrose + 0,7 gr. Carbostyril	0,1724 »	**0,0773** »	**0,90** gr.

Wie aus den obigen Daten ersichtlich, *trat in meinen* — den MAYER'schen ganz analogen — *Zuckerversuchen niemals eine Vermehrung der gepaarten Glukuronsäuren ein.* Ich kann also die Angaben von MAYER auch in dieser Hinsicht nicht bestätigen. Würde ich nun auch zugeben, dass die Traubenzuckerzufuhr unter ganz bestimmten Bedingungen (über welche ich mir indess aus MAYER's Mitteilungen keine Vorstellung machen kann) zu einer Zunahme der *gepaarten* Glukuronsäuren (denn solche, und nicht *freie* Säure, wurden in den entsprechenden Versuchen von MAYER nachgewiesen) führen kann, so ergäbe sich die weitere Frage, ob es geboten sei hieraus auf eine Vermehrung der Glukuronsäure selbst zu schliessen.

Zu diesem Schluss gelangt nämlich MAYER auf Grund folgender Erwägung. Im normalen Harne befinden sich Phenol und Indol, also Substanzen, welche geeignet sind sowohl mit Schwefelsäure, als auch mit Glukuronsäure Synthesen einzugehen. Gewöhnlich überwiegt die erstere Verbindung; tritt aber die Glukuronsäure in erhöhter Menge auf, so werden die Phenole etc. der Paarung mit H_2SO_4 entzogen; die Mehrbildung von gepaarten Glukuronsäuren hat demnach eine Abnahme der Aetherschwefelsäuren zu Folge. Dies soll noch MAYER in dem folgendem Versuche zum Ausdruck kommen (l. c. S. 95): Ein 2640 gr. schweres Kaninchen erhält bei sonst gleichmässiger Ernährung (400 Kohl, 300 Mohrrüben) im Laufe von 2 Tagen 80 gr. Glukose. Im 48-stündigen Harne werden Phenole, Aetherschwefelsäuren und gepaarte Glukuronsäuren bestimmt. Indoxyl wird nicht gefunden, folglich kommen als paarungsfähige Substanzen nur die Phenole in Betracht; ihre Menge ist während des ganzen Versuches ziemlich constant und beträgt im Mittel 0,005 gr. Die Aetherschwefelsäureausscheidung nimmt in der Zuckerperiode etwa um 25 % der normalen Werthe ab (doch sind die Schwankungen auch in der Vorperiode sehr gross); der entsprechende Anteil der Phenole sollte also an Glukuronsäure gebunden sein. Dem würden etwa *0,004 gr.* Phenylglukuronsäure entsprechen. Nun ist es ganz unmöglich dieser minimalen Menge die gleichzeitig gefundene erhebliche Linksdrehung von 0,5 % zuzuschreiben. Es handelt sich hier also entweder um Beobachtungsfehler, oder es müssten unbekannte paarungsfähige Substanzen auftreten. In letzterem Falle könnte aber die Vermehrung der Glukuronsäure nicht mehr als ein von der Paarung unabhängiger Vorgang, auch nicht als direkte Folge der unvollkommenen Zuckerverbrennung gedeutet werden.

MAYER's angeführter Versuch ist also zur Bekräftigung der von ihm aufgestellten Hypothese nicht geeignet. Meine Versuche VIII und IX zeigen aber direct, dass die von MAYER angenommene Substituirung der Schwefelsäure mit Glukuronsäure unter dem Einfluss von Traubenzucker nicht stattfindet.

Aus meinen Untersuchungen ergeben sich folgende Schlüsse:

Die Höhe der Glukuronsäurebildung wird nicht von dem Kohlehydratgehalt des Organismus, sondern von der Menge der paarungsfähigen Substanzen bestimmt. Meine Versuche, sowie die meisten früheren Beobachtungen, sprechen gegen die spontane Entstehung und gegen die selbständige Existenzfähigkeit der Glukuronsäure; ich muss daher

annehmen, dass zu ihrer Bildung die Mitwirkung paarungsfähiger Substanzen unerlässlich ist. Die von FISCHER und PILOTY angegebene Erklärung dieses chemischen Processes steht mit den Ergebnissen meiner Tierversuche in gutem Einklauge. (Der Umstand, dass glycogenfreie Tiere gepaarte Glukuronsäuren bilden können, schliesst nicht aus, dass man die Glukuronsäure unmittelbar aus Traubenzucker enstanden sich denke, da doch die Möglichkeit für eine Zuckerbildung bei Glycogenmangel experimentell erwiesen ist.)

Käme in gewissen Fällen eine pathologisch vermehrte oder verminderte Ausscheidung von gepaarten Glukuronsäuren zur Beobachtung, so würde man hieraus nicht direct auf Störungen der Kohlehydratstoffwechsels schliessen dürfen; man müsste eher an eine pathologische Vermehrung paarungsfähiger Substanzen, an einen veränderten Verlauf der Synthese (siehe Synthesenhemmung durch Diamine, POHL (1)) oder an ungewöhnliche Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse denken.

Anhang.

Ich hatte im Laufe meiner Untersuchungen reichlich Gelegenheit, den Einfluss des Hungerns einerseits und der Zuckerverfütterung andererseits auf die Wirksamkeit glukuronsäurebindender Gifte zu beobachten. Ich kann die Angaben von HILDEBRANDT soweit bestätigen, dass die Kaninchen Chloral, Phenol und Carbostyril in der Carenz viel schlechter, nach Zufuhr grosser Zuckermengen dagegen viel besser vertragen, als bei normaler (Hafer-)Nahrung. Diese Aenderungen der Wirkungstärke wurden aber gewiss nicht von einer Abnahme resp. von einer Vermehrung der Glukuronsäurebildung bedingt, da die Menge der ausgeschiedenen gepaarten Verbindungen in den schwersten Vergiftungsfällen sowie in den leichtesten gleich gross war. Ich behalte mir vor auf die toxicologische Beziehungen der Glukuronsäurefrage zurückzukommen. An dieser Stelle sei nur noch bemerkt, dass das verschiedene Verhalten der Hunger- und der Zuckertiere gegen Gifte auch ohne Berücksichtigung der Glukuronsäurebildung erklärlich ist. So erweisen sich Hungertiere auch gegen solche Gifte als minder resistent, die mit der Glukuronsäure nichts zu tun haben; ich kann dies aus eigener Erfahrung z. B. für das Morphin angeben. Bei der Verfütterung grosser Zuckermengen kommen wieder Aenderungen der Saftströmung, der Resorption und der Ausscheidung als Momente in Betracht, welche die Wirksamkeit gleichzeitig zugeführter Gifte zu beeinflussen vermögen.

(1) Arch. f. exper. Path. und Pharm., XLI, 97.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.
(Dir. : Prof. Dr Kionka.)

Ueber die Einwirkung von Alkalien auf den Stoffwechsel fleischgefütterter Hühner

von

FRIEDRICH BAHRMANN,
Assistenzarzt an der psychiatrischen Klinik in Jena.

Die vorliegende Arbeit erscheint im Anschluss an diejenigen, welche Kionka (1) über Erzeugung von Gicht bei Vögeln durch Fleischfütterung veröffentlicht hat.

Die grundlegende Arbeit war die im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie erschienene Schrift : « Entstehung und Wesen der Vogelgicht und ihre Beziehungen zur Arthritis urica des Menschen ». Ausgehend von der schon lange bestehenden Vermutung, dass die Entstehung der Gicht beim Menschen häufig mit den durch allzureichlichen Fleischgenuss bei dazu disponierten Personen hervorgerufenen Stoffwechselstörungen zusammenhänge, ausgehend ferner von der Tatsache, dass bei domestizirten Vögeln (Hühnern, Raubvögeln in zoologischen Gärten etc.) und zwar gerade bei denen, die entweder ausschliesslich Fleisch oder doch neben anderem Futter beträchtliche Mengen von Fleisch fressen, echte Gicht beobachtet worden ist, kam Kionka zu dem Schluss, dass sich bei Vögeln die Gicht auch experimentell durch geeignete Veränderung der Fütterung hervorrufen lassen müsse. In der experimentellen Erzeugung von Gicht oder gichtähnlichen Zuständen bei Vögeln waren ihm schon Galvani (2), Zalesky (3), Chronsczewsky (4), Pawlinoff (5), von Schröder (6), Colasanti (7), Ebstein (8), von Kossa (9) u. a. vorangegangen, indem die ersten fünf Autoren durch Unterbindung

der Ureteren Uratstauungen hervorriefen, EBSTEIN vermittelst der durch subkutane Injection von neutralem chromsaurem Kali, von KOSSA durch Einverleibung von Chromsäure, Oxalsäure, Carbolsäure, Aceton, Aloïn, Sublimat und selbst Zuckerarten hervorgerufenen Schädigungen des Nierenparenchyms dasselbe Ziel erreichten. Gegen diese Art von Versuchen lassen sich allerdings berechtigte Einwendungen machen und sind auch in der Folge namentlich von LIKHATSCHEFF (10) gemacht worden, indem dieser ausführt, dass die Necrosen in den Geweben, welche von manchen Autoren und besonders von EBSTEIN (8) als das Wesentliche und Primäre bei den gichtischen Veränderungen der Gewebe angesehen werden, in den Fällen von Ureterunterbindung nicht unbedingt durch die gestaute Harnsäure hervorgerufen sein müssen, sondern auch anderen mit dem Harn gleichzeitig zurückgehaltenen Substanzen ihre Entstehung verdanken können, ausserdem sei die Harnsäurestauung so gross, dass sie mit der geringfügigen, wie sie bei Gicht vorkomme, nicht verglichen werden könne. Die bei Injectionen aufgetretenen Necrosen könnten auch durch die injicerte Substanz verursacht sein und nicht durch die Giftwirkung der Harnsäure. Demgegenüber musste der Gedanke KIONKA's erhebliche Vorteile bieten, wenn es gelang auf sozusagen physiologischem Wege gichtische Veränderungen hervorzurufen.

Auf Grund seiner oben angeführten Erwägungen fütterte also KIONKA (1) eine Reihe von Hühnern ausschliesslich mit Fleisch und es gelang ihm, das Bild der « echten Gicht » bei den Hühnern zu erzielen. Die Veränderungen, welche die Hennen an den Gelenken, in den Organen makroskopisch und mikroskopisch darboten, entsprechen, wie auch BANNES (11) in seiner Arbeit : « Das Wesen der genuinen und künstlichen Vogelgicht und deren Beziehungen zur Arthritis urica des Menschen » des Weiteren erwiesen hat, denjenigen Befunden, welche man bei genuiner Geflügelgicht beobachtet. In den Gelenken verschiedener Hühner fanden sich echte Tophi, deren Inhalt : « bröckliche weisse Massen », durch die mikroskopische Untersuchung und durch die Murexidprobe sich als eine Uratanhäufung erwies. Das Integument über den erkrankten Gelenken war schwer verändert. Auf den serösen Häuten, der Pleura und dem Bauchfell fanden sich weisse Pünktchen, welche aus Kristallnadeln zusammengesetzt waren und die Murexidprobe ergaben.

Die mikroskopischen Befunde des KIONKA'schen Materials hat BANNES (11) neben 3 Fällen von genuiner Vogelgicht, im Vergleiche mit 2 normalen Hennen und 3 Hennen, bei denen Uratstauung durch Ureterenunterbindung herbeigeführt wurde, in einer Dissertation bearbeitet. Er

fand bei den fleischgefütterten Hühnern geringe entzündliche Veränderungen mit teilweise ausgesprochenen herdweisen Necrosen, sowie Eiseneinlagerungen in Gestalt von Ferri- und Ferrosalzen in Leber und Nieren. Die Harnsäureablagerungen waren wegen der Art der Aufbewahrung, (Formalin), nicht mehr vorhanden, doch fand KIONKA in frischen Präparaten viele Uratkügelchen in den Nierenkanälchen konnte aber in den daraufhin untersuchten Leber und Nieren keine nadelförmigen Ablagerungen feststellen.

Der Stoffwechsel der Hühner, über welchen KIONKA in einer besonderen Arbeit : « Zur Kenntnis des Stoffwechsels fleischgefütterter Hühner » berichtet, zeigt bemerkenswerte Veränderungen. Zunächst werden die Faeces dieser Hühner wie bei allen karnivoren Vögeln dünnflüssig im Gegensatz zu denjenigen anderer Hühner, die mit Körnern gefüttert werden, deren Exkremente geknäuelt, wurstförmig und ziemlich trocken sind. Die Menge des abgegebenen Wassers steigt beträchtlich, aber auch die Trockensubstanz nimmt etwas zu. Unter den Bestandteilen der letzteren ist es hauptsächlich die Harnsäure, die bis zum zehnfachen der Norm steigt. Die Hühner nehmen, obwohl sie reichliche Nahrung erhalten (150 gr. Fleisch) nach einer kurz dauernden Zunahme beständig an Körpergewicht ab, obwohl die N Bilanz nicht immer negativ gewesen sein kann, denn KIONKA giebt als minimale N Ausscheidung 2,449 gr. an, während die tägliche Aufnahme mit der Nahrung ca. 3,44 gr. betrug. Der ausgeschiedene N fällt grösstenteils der Harnsäure zu, die in Mengen bis zu 11 gr. und etwas darüber täglich zur Ausscheidung gelangte.

Die Frage nach dem Wesen der Gicht beantwortet KIONKA (1) so, dass die Harnsäure, der wesentliche Factor bei der Entstehung der Gicht, in seiner Bildung beeinflusst wird durch die Art der Nahrung; dass eine längere Zeit fortgesetzte Aufnahme von Nahrungsstoffen, welche die Harnsäurebildung steigern, (eiweissreiche Kost) bei Herbivoren und Karnivoren eine Störung des Harnsäurehaushaltes herbeiführt und zwar insofern als die vermehrte Bildung der Harnsäure, bei relativer Insufficienz der zur Excretion und Zerstörung der Harnsäure bestimmten Organe, zu pathologischen Veränderungen in parenchymatösen Organen und Ablagerungen von Uraten in den Körpergeweben führt. Er hält auf Grund seiner Untersuchungen die Vogelgicht für identisch mit der Arthritis urica des Menschen.

BANNES (11) spricht sich gegen Schluss seiner Arbeit dahin aus, dass er als das eigentliche Wesen der genuinen, wie der künstlich durch Fleischfütterung erzeugten Vogelgicht lediglich die Stoffwechselstörung

ansicht, während die, gegenüber den Befunden bei Uratstauung, ausserordentlich spärlichen Ablagerungen harnsaurer Salze bei den an genuiner und künstlicher Gicht erkrankten Hühnern hinlänglich daraufhinweisen, dass die Harnsäureablagerungen etwas Secundäres in diesem stets zum Tode führenden Krankheitsprocess darstellen.

BANNES (11) bezeichnet das pathologisch anatomische Bild der genuinen und künstlichen Vogelgicht als das gleiche (l. c., p. 43), EBSTEIN (8) (l. c., p. 71) kam auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse, dass die Processe bei der menschlichen Gicht in anatomischer Beziehung den experimentell bei Hühnern hervorgerufenen gleichwertig sind, eine Ansicht, welche in neuerer Zeit von seinen beiden Schülern SCHREIBER und ZAUDY (12) von neuem aufgestellt und durch Experimente gestützt worden ist.

Da dieser Gleichwertigkeit, wenn nicht Identität der anatomischen Befunde wahrscheinlich eine Aehnlichkeit der pathologisch-physiologischen Vorgänge entspricht (KIONKA, l. c., p. 206), so lag der Gedanke nahe, auch den Einfluss therapeutischer Massnahmen an den gichtischen Erkrankungen der Hühner zu studieren, um dadurch experimentelle Grundlagen zu erhalten, welche ev. Fingerzeige für die Behandlung der menschlichen Gicht geben könnten.

In dieser Richtung bewegt sich die Arbeit von HOFFMANN (13) : « Beiträge zur Kenntnis der Kronenquelle zu Salzbrum in Schlesien ». Gegen Schluss derselben berichtet er von einem Versuch mit 3 Hühnern, die mit 150 gr. gekochtem Fleisch gefüttert wurden, von denen zwei gewöhnliches Wasser und eins Mineralwasser zu trinken bekam.

Die Section ergab bei den Hühnern, die kein Mineralwasser bekommen hatten, die für die künstliche Gicht charakteristischen Veränderungen, während das eine Mineralwasserhuhn nur einen verhaltnismässig geringfügigen Befund in den Nieren zeigte.

Es war nun von grossem Interesse nachzuprüfen, ob die günstige Wirkung wie sie HOFFMANN beschreibt, welche mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die im Mineralwasser enthaltenen Salze zurückzuführen ist, immer auftritt und zugleich, ob die Alkalien, einzeln gegeben, denselben Effect haben, ev. welches von Ihnen das wirksamste ist.

Zu diesem Ende gab mir Herr Prof. Dr KIONKA den Auftrag, an fleischgefütterten Hühnern die Wirkung verschiedener Salze zu studieren.

Es wurden 4 Hennen in die von KNIERIEM (14) angegebenen und auch von MEYER (15) und KIONKA (1) benutzten Käfige gesetzt, die derartig eingerichtet sind, dass die Entleerungen der Tiere in ein besonderes

auswechselbares Gefäss fallen. Die Federn wurden den Hühnern, welche während der ganzen Versuchszeit in den Käfigen verblieben und sich ganz wohl darin befanden, um die Kloake herum gestutzt, um etwaigen Verlusten an Faeces infolge Beschmutzung derselben vorzubeugen.

In den ersten 3 Tagen wurden die Hühner mit Brod gefüttert, dann 2 oder 3 Tage ohne Salzzusatz mit je 100 gr. rohem durch die Hackmaschine getriebenen Pferdefleisch. Das Fleisch wurde am Morgen in einer Portion gegeben und meist innerbalb kurzer Zeit von den Hühnern vollständig verzehrt; Wasser bekamen sie in beliebiger Menge. Vom siebenten resp. sechsten Tage an wurde eine bestimmte Menge eines Salzes zur Fleischration zugesetzt, später die Fleischration um 25 gr. erhöht.

Bei der Wahl der Menge der betreffenden Salze ging ich von folgenden Ueberlegungen aus : Wenn die Hühner nach KIONKA's Tabellen l. c., p. 59) täglich im Durchschnit 150 c.c. Wasser abgeben, so müssen sie mindestens ebensoviel aufnehmen, um nicht an Körperwasser zuzusetzen. Wenn nun die alkalischen Salze eines natürlichen Mineralwassers genügen, um gichtische Veränderungen bei fleischgefütterten Hennen zu verhüten, so muss die Menge eines Salzes, welche dem gesamten Alkaligehalt der Menge der in 150 c.c. einer solchen Quelle enthaltenen Salze entspricht, ausreichen. Ich rechnete nun den Alkaligehalt einer derartigen, alkalischen Mineralquelle auf ein Salz um und gab dementsprechend der Henne N° 1. *Lithium* in seinem kohlensauren Salz 0,5 gr., der Henne N° 2 *Soda* 0,3 gr., der Henne N° 4 *Kochsalz* 0,3 gr. Die Henne N° 3 bekam *Magnesiumkarbonat* in grösseren Stücken zum Futter, sodass sie nach Belieben davon nehmen konnte. Sie gebrauchte im Durchschnitt 0,5 gr., was der Menge, die auf die oben angegeben Weise gefunden wurde, 0,42 gr. ziemlich nahe kommt.

Die Henne N° 1—3 wurden am 4. bezw. 13. Dez. 1902, die Henne N° 4 am 10 Jan. 1903 in den Versuch eingestellt.

Die Henne N° 1 *(Lithium)*, ein 1295 gr. schweres Tier, frass an den ersten beiden Tagen der Fleischkost schlecht, am dritten Tage gut. Bei Zusatz von 0,5 Lithiumkarbonat verweigert sie die Nahrungsaufnahme und wird am 13 Dez. morgens tot aufgefunden, nachdem sie sechs Tage Fleisch bekommen hatte, davon die letzten drei Tage mit Lithiumzusatz, wovon sie aber nur wenig oder gar nichts nahm.

Eine Ersatzhenne wurde am 16 Dez angeschafft, wird gleich mit Fleisch gefüttert und stirbt am 20, XII, 02 vormittags, nachdem sie einmal Lithiumcarbonat bekommen hatte. Die Section zeigte einen apfelgrossen Tumor, in den die rechte Niere fast aufgegangen war.

Ein dritte Henne N° 1 wird am 10 Jan. 1903 in Angriff genommen

und in gleicher Weise gefüttert. Sie wog anfangs 1365 gr. An dem Tage, an welchem sie 0,5 Lithiumkarbonat zum Fleisch bekommt. frisst sie nicht. Das Lithium wird ausgesetzt, sie frisst wieder zwei Tage gut. Es wird ihr wieder Lithium gegeben, sofort stellt die Henne das Fressen wieder ein.

Ich wurde durch diese Beobachtungen veranlasst überhaupt darauf zu verzichten, Lithium zu geben, zumal Herr Prof. KIONKA bei einer andern Gelegenheit die Erfahrung machte, dass mit einer andern organischen Lithiumverbindung gefütterte Hennen ebenfalls die Nahrung verweigerten.

Ich ging nun dazu über, an der Henne die Wirkung kohlensauren Kalkes zu studieren, um zu sehen, ob vielleicht die Darreichnung geringerer Mengen, als sie KIONKA gab, einen günstigen Einfluss auf den Stoffwechsel eines fleischgefütterten Huhnes ausüben. Bekanntlich gab KIONKA 5 seiner Hühner täglich 10 gr. kohlensauren Kalk in Gestalt von Eierschalen und fand, um nur einiges hervorzuheben, eine Störung der Darmresorption, eine Zunahme der frischen Kotmengen, Vermehrung der Trockensubstanz und Alkalescenz der Faeces. Ich gab der Henne $CaCO_3$ in steigenden Dosen bis zur Alkalescenz der Faeces die bei 7,0 eintrat, dann ging ich wieder zurück und fand bei 5,0 vierzehn Tage später den Kot immer noch alkalisch reagierend, erst bei 4,0 wurde er wieder sauer, diese letztere Kalkmenge gab ich bis zuletzt. Die Henne frass immer sehr gut. Wenn wir die beigegebene Tabelle überblicken, so fällt auf, dass weder eine Vermehrung der frischen Kotmengen noch eine Zunahme der Trockensubstanz bemerkbar ist; nur die letzten 3 Controlltage zeigen eine deutliche Steigerung der Trockensubstanzzahlen. Einen bemerkenswerten Einfluss auf die Darmresorption konnte ich nicht nachweisen.

Leider wurde dieser Versuch durch den Tod der Henne unliebsamer Weise beendet. Sie starb am 31 März und wog zuletzt 1075 gr.

Die Section ergab : Im Kropf eine grosse Menge (wohl die ganze Tagesration) Fleisch. Bei der Besichtigung des Bauches fällt ein starkes Aufgetriebensein desselben auf. Als Ursache dieser Vorwölbung stellt sich eine etwa 1 1/2 Männerfaust grosse ca. 400 c.c. klare Flüssigkeit enthaltende Cyste heraus, die in den hinteren Teilen der Rückenpartie etwa 1 1/2 centim. von der Mündung der Kloacke rechts mit einem dünnen Stiele angewachsen ist. Die Därme sind nach links gedrängt, die Leber nach oben, der Eierstock comprimirt. Keine Auflagerungen auf dem Peritoneum, Pleura und Pericard, Herz o. B. An den Extremitäten keine Tophi.

Da die Cyste, welche offenbar der Tod verursachte, den normalen

Ablauf des Experimentes verhinderte, wurden die Organe dieses Tieres nicht weiter untersucht. Wegen der Ernährungsstörungen sind auch die Faeces nicht analysiert worden.

Zur Bestimmung der Menge, der Reaction, des Stickstoffs, der Harnsäure, der Trockensubstanz und des Wassergehaltes wurde bei den übrigen drei Hennen in der von KIONKA beschriebenen Weise der Kot aufgefangen, gewogen, auf dem Wasserbade bis zur Lufttrockenheit eingedampft, in einem Mörser sehr fein gestossen und auf diese Weise sehr gut gemischt, Proben davon auf der analytischen Wage abgewogen und ihr *N-gehalt* nach KJELDAHL in doppelter Analyse bestimmt. Diese Bestimmungen wurden bei sämtlichen Tieren die ersten 9 Tage gemacht und jedesmal nach Verlauf von vier Wochen wieder je drei Tage.

Bei der *Harnsäurebestimmung* hielt ich mich an die von KIONKA angegebene Modification der Methode von TUNNICLIFFE und ROSENHEIM der Titration mit Piperidinlösung (l. c., p. 61). Die beifolgenden Tabellen zeigen die Resultate.

Wir sehen hier wiederum die charakteristischen Veränderungen des Stoffwechsels bei fleischgefütterten Hühnern.

Der Kot, welcher bei mit Körnerfutter gefütterten Hühnern eine festweiche, teigige Beschaffenheit hat, wird dünnflüssig und sehr reichlich, sobald ausschliesslich Fleisch als Nahrung gegeben wird. Die Vermehrung des Quantums beruht nur teilweise auf einer Vermehrung der Trockensubstanz, hauptsächlich auf einer Steigerung der Wasserabgabe.

Die Kotmengen steigen bei allen drei Hennen bis über 300 gr. ja bis 400 gr. (s. Tabelle), was einer abgegebenen Wassermenge von mindestens 285 bezw. 385 gr. entsprechen würde. Es ist wohl sicher, dass KIONKA, der eine maximale Wassermenge bis 245 gr. angiebt (l. c., p. 199), auch noch grössere Gewichte gefunden haben würde, wenn er längere Zeit die Kotmengen bestimmt hätte, zumal seine Hennen alle schwerer waren als die Meinigen.

Zugleich beobachten wir grosse Schwankungen in der absoluten Menge frischen Kots während der Fleischfütterung. Beispielweise bei Henne N° 2 (Soda) schwankt das Gewicht des frischen Kots zwischen 100 und 400 gr., während die Trockensubstanz weniger in ihrer Menge zu schwanken scheint, da am 11 Dez. bei 100 gr. Gesamtkot 14,7 gr. Trockensubstanz vorhanden ist, während am 15 Febr. und 12 März bei 300 gr. Gesammtmenge die Trockensubstanz 9 bezw. 12 gr. beträgt.

Der Stickstoffgehalt der Trockensubstanz bewegt sich nach Einsetzen der Fleischkost etwa um $^1/_4$—$^1/_5$ derselben, während er vorher $^1/_{10}$—$^1/_8$

beträgt. Diesen Verhältniszahlen entspricht auch ein Wachsen der absoluten Menge N., wie es MEISSNER (16), KIONKA (1) u. a. ebenfalls beobachtet haben. KIONKA (1) fand eine Stickstoffmenge bis zu 5,902 gr., HOFFMANN (13) bis zu 5,819 gr. während die grösste Zahl bei meinen Hühnern 4,02 gr. N beträgt, also nicht unerheblich gegen die vorerwähnten zurückbleibt. Bemerkenswert ist, dass diese Maximalzahl erscheint, nachdem die Fleischration von 100 gr. auf 125 gr. erhöht worden ist. Auch zeigen die Zahlen der N Ausscheidung zuletzt im allgemeinen eine Steigerung, die ja Folge der Vermehrung der Nahrungsaufnahme ist.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Harnsäure. KIONKA (1) findet bei seinen Hühnern 6,26—11,232 gr. Harnsäure, eine Menge, welche etwa 63 % der Stickstoffausfuhr gleichkommt. Wie ein Blick auf die Tabelle lehrt, würde diese Verhältniszahl den von mir gefundenen Werten, entsprechen, wenigstens für den Anfang. Im späteren Verlaufe des Versuches bleibt der Harnsäurestickstoff (im Verhältnis zum Gesammtstickstoff) bei der Soda und Magnesiumhenne hinter der oben genannten Zahl und im allgemeinen hinter den zuerst gefundenen Werten zurück, in dem auch die absolute Menge Harnsäure etwas zurückgeht. Das in einer Prozentzahl ausgedrückte Verhältnis Harnsäure zu Stickstoff ist bei den letzten drei Controlltagen der Sodahenne nicht über 41 %, bei der Magnesiumhenne nicht über 45 %.

Die *absoluten* Mengen der Harnsäure von je drei Controlltagen zusammen gerechnet, ergeben folgende Verhältnisse:

	10.—12. Dez.	13.—15. Jan.	15.—17. Febr.	11.—13. März
Sodahenne	15,03	16,11	13,47	13,03
	18.—20. Dez.	20.—23. Jan.	15.—17. Febr.	11.—13. März
Magnesiumhenne	13,10	11,34	13,40	10,60

Bei der letzteren ist die Abnahme nicht so constant.

Zur Erklärung dieser Erscheinung scheint mir eine von SALKOWSKI (17) mitgeteilte Beobachtung bemerkenswert. SALKOWSKI stellte nämlich am Menschen fest, dass Alkaligaben (in diesem Falle essigsaures Natron) die Harnsaureexcretion verringern und zwar erfolgt die Abnahme auf Grund einer geringeren Bildung von Harnsäure und nicht infolge einer Rentention derselben, wie der Versuch demonstrirt, indem nach Aussetzen des Alkalis die Harnsäureausscheidung nicht über die vorher gefundenen Werte hinaus ansteigt. Es wäre möglich, dass im Vogelorganismus ein ähnlicher Einfluss der Alkaligaben auf die Harnsäurebildung statthat, jedenfalls ist ein Einfluss auf die Ausscheidung namentlich bei der Sodahenne unverkennbar. Den Beweis, dass die Verminderung der ausgeschiedenen

Harnsäuremengen auch in diesem Falle auf verminderter Bildung und nicht auf Retention beruht, in ähnlicher Weise zu führen wie SALKOWSKI, dazu bin ich nicht im Stande, da es nicht im Sinne der Arbeit lag, die Alkaligaben zu unterbrechen.

Wenn die Verminderung in diesem Falle tatsächlich auf Retention beruhte, so stand zu erwarten, dass bei der relativ langen Dauer der Alkaligaben erst recht eine Uratstauung mit ihren Folgen in den Organen und an den serösen Häuten hätte zur Beobachtung kommen müssen, da schon die Fleischfütterung allein dazu führt.

Wie wir bald sehen werden, ist dies bei einer Henne (Sodahenne) gar nicht der Fall und hier ist die Verminderung der Harnsäureausscheidung am deutlichsten, die supponierte Retention also am grössten; bei einer andern Henne (Magnesium) in so geringem Masse, dass wir nicht berechtigt sind, anzunehmeu die Verminderung der Harnsäureausscheidung beruhe auf Retention gebildeter Harnsäure, da die Wirkungen, welche sie hätte ausüben müssen, an den Organen der Tiere nicht zu entdecken waren.

Die Kochsalzhenne zeigt bemerkenswerter Weise weder ein Sinken der Verhältniszahlen (62 °/o) noch eine Verminderung der absoluten Mengen.

Die entsprechende Zahlen sind :

17.—19. Jan.	12.—14. Febr.	14.—16. März
12,95	13,33	13,07

Man hätte denken können, dass die Verminderung der Harnsäureausscheidung vielleicht allgemein bei länger dauernder Fleischfütterung auftritt, dagegen spricht aber das Verhalten der Kochsalzhenne, und es dürfte daher einen gewissen Grad von Berechtigung haben, diese Erscheinung als eine Wirkung der gereichten Salze zu betrachten.

Die Gewichtkurven, welche KIONKA (l. c. p. 209) von seinen Hühnern gezeichnet hat, zeigen alle nach einem geringen Gewichtsverlust anfangs (Henne 8, 1, 9, 7, 10) oder Gleichbleiben des Gewichts in etwa den ersten 2 Wochen (Henne 2, 3) einen Anstieg des Körpergewichts um maximal ca. 250 gr. (Henne N° 9) und minimal ca. 60 gr. (Henne N° 3). Von dieser Höhe erfolgt fast durchweg plötzlich (nur Henne N° 10 bleibt etwa 4 Tage auf der Höhe, die anderen gehen alle sofort wieder herunter) ein Absturz der dann in Anfangs schnellerem später langsameren Tempo fast unaufhaltsam bis zum Tode anhält. Nach dem also eine Gewöhnung an die Kost eingetreten war (2 Hennen (5—6) die sich nicht gewöhnen konnten, starben in den ersten Wochen) setzen die Hühner an Körperfleisch an, bis die Schädigungen der Kost den Beginn der gichtischen Erkrankung

herbeiführten, welche zwar nicht bei allen gleichartig verläuft, aber doch fast durchweg zum Tode führt.

Demgegenüber muss es auffallen, dass bei meinen Hühnern ganz andere Verhältnisse zu Tage treten. Zwei meiner Hennen 1 und 1*a* scheiden aus der Betrachtung aus. Henne 1*b*, welche an der grossen Cyste zu Grunde ging, zeigt zwei Anstiege in ihrem Körpergewicht, nachdem sie vorher über 4 Wochen beständig an Gewicht abgenommen hat. Ich halte mich nicht für berechtigt, daraus irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Die übrigen 3 Hennen 2, 3 und 4 zeigen in sofern ein gleichartiges Verhalten, als sie alle nach etwa 2 Monaten einen ziemlich constanten Anstieg des Gewichts aufweisen und zwar nachdem die Erhöhung der Fleischration erfolgt ist. Während nun die Kurven KIONKA's alle eine mehr oder weniger grosse Zunahme zu Anfang zeigen und nachher erst der Gewichtsverlust eintritt, zeigt meine Kurventafel ausser bei Henne N° 2 (Soda), die eine Andeutung einer Steigerung darbietet, kein analoges Verhalten meiner Hennen, sondern alle beginnen sofort (3 und 4) oder erst nach einigen Tagen mit dem Gewichtsverlust. Ich bin geneigt, diese Erscheinung auf das im Vergleich zu KIONKA's Hühnern, die vielleicht etwas reichlich bekamen (150 gr.), geringere Mass von Kost (100 gr.) zurückzuführen. Man könnte denken, dass der initiale Gewichtsverlust bei meinen Hennen auch eine Folge der geringeren, vielleicht zu geringen Kost sei, zumal sie alle nach der Zulage von 25 gr. Fleisch am 23. bezw. am 26 Febr. zuzunehmen beginnen, die Hennen sich also in einem Hungerzustande befunden hätten. Dagegen spricht das Verhalten der Gewichtskurven bei Henne N° 2 und 3, die schon 2 Monate vor dem obengenannten Zeitpunkt aufgehört hatten, constant an Gewicht zu verlieren, ferner belehrt uns aber auch ein Blick auf die Sticktoffbilanz eines andern, indem bei allen drei Hennen, bei Henne N° 4 (Kochsalz), welche am meisten abnimmt, sogar constanter als bei den beiden andern, an den Controlltagen die N Ausfuhr geringer ist als die Einfuhr. Durch Verlust an circulierendem und Organeiweiss kann die Gewichtsabnahme also nicht erklärt werden. Dagegen scheint der Verlust an Körperfett, da die Kost fast reine Eiweisskost war, ferner der Verlust an Körperwasser in Betracht zu kommen, absehen davon, dass bei Henne N° 4 (Kochsalz) ein ungewöhnlich spätes Eintreten der Gewöhnung an die Kost eine Rolle spielen kann

Der Verlauf der KIONKA'schen Gewichtskurven scheint mir die Deutung zuzulassen, dass die nach der kurzen Steigerung des Körpergewichts eintretende Gewichtsabnahme Folge der beginnenden gichtischen Erkrankung ist.

Wenn nun nach einer Zeit in welcher bei den Hühnern KIONKA's die gichtische Erkrankung schon manifest, ja schon im Terminalstadium ist, bei meinen Hühnern nicht nur keine Verminderung des Körpergewichts auftritt, sondern sogar eine Zunahme desselben, so läge der Gedanke nahe, diese Erscheinung so zu erklären, dass die Hühner infolge der Salzdarreichung nicht an Gicht erkrankten. Nun ist ja von vorn herein der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, dass ein Huhn auch bei Gewichtszunahme die Gicht bekommen kann, wenn auch der Krankheitsverlauf bei den Versuchen KIONKA's durchweg ein anderes Bild zeigt. Hier muss die Section, der makroskopische und mikroskopische Befund der Organe den Ausschlag geben. Bevor ich dazu übergehe, noch einige Worte über die Dauer des Versuchs und die zu erwartenden Resultate:

Die auf der Gewichtskurventafel KIONKA's aufgeführten Hühner beginnen alle den terminalen Gewichtssturz mit dem 142ten Tage ihrer Fleischkost, eine Henne (N° 2) stirbt schon am 132ten Tage. Meine Hennen wurden getötet am 128ten (Kochsalzhenne) bezw. 153ten (Magnesiumhenne) bezw. 162ten Tage (Sodahenne) ihrer Fleischfütterung.

Es war also bei allen dreien, wenigstens aber bei den beiden letzten Hennen zu erwarten, dass sich gichtische Veränderungen an ihren Organen zeigen würden, wenn die Krankheit trotz der Zunahme des Körpergewichts seit Beginn der Fleischfütterung ihren regelrechten Verlauf genommen hätte. Finden wir diese Veränderungen nicht, so gewinnt unsere oben ausgesprochene Vermutung an Wahrscheinlichkeit, dass die Hühner nicht, oder noch nicht an Gicht erkrankt sind, trotzdem sie hinreichend lange mit Fleisch gefüttert wurden.

Sectionsprotocolle.

Die Henne N° 2 (Soda) wurde am 18. Mai 1903 durch Verbluten getötet. Die Section ergab folgendes :

Kamm nicht cyanotisch, an den Rändern leicht dunkelrot gefärbt.

Leber und Pericard, Peritoneum und Pleura spiegelnd glatt, ohne pathologische Auflagerungen. Um den Muskelmagen eine grössere Menge gelbliches Fett.

Am rechten Leberlappen eine knopfförmige etwa Stecknadelkopfgrosse Protuberanz.

Leber gelblich braun, fettglänzend.

Gallenblase prall gefüllt.

Im Peritoneum milchige, leicht rosa gefärbte Flüssigkeit mit darin schwimmenden einzelnen Fetttröpfchen. (Mikroskopisch fanden sich Fetttröpfchen und grosse weisse Blutkörperchen.)

Im Muskelmagen eine geringe Menge trüber Flüssigkeit und ein kleinerbsengrosser scharfkantiger Kieselstein. In der Schleimhaut an einer Stelle kleine punktförmige Blutungen.

Vormagen- und Oesophagusschleimhaut ohne Besonderheiten. Im Kropf taubeneigrosser Ballen Fleisch.

In den beiden Blinddärmen, gleich am Beginn, ganz kleine punktförmige Blutungen. Im Beginn des Dünndarms 4 oberflächliche hellrote hirsekerngrosse Flecke. (Blutaustritte.) Epicard glatt. Endocard und Herzmuskel o. B. In den beiden Herzkammern einige lockere kleine Gerinnsel.

In dem Eierstock eine Reihe Eier, davon eins von Hühnereigrösse mit pergamentener Schale. (Ein ähnliches hatte die Henne schon am vorhergehenden Tage gelegt.) Bei der Eröffnung des Eies zeigt sich, dass die gut entwickelte Dotter fast vollständig weiss ist, eine Keimscheibe ist nicht wahrzunehmen. (Das am Tage vorher gelegte Ei hatte eine ähnliche Beschaffenheit.)

Harnleiter leer.

Die Nieren erscheinen braunrot an einzelnen Stellen mit gelblicher Nuance. Zeichnung deutlich. Auf dem Querschnitt kleine weisse Flecke. Nur an einer Stelle, wo ein grosser Kanal getroffen ist, eine geringe Menge einer weisslichen Masse. Murexidprobe nicht sicher positiv. Die Gelenke sind ohne Besonderheiten.

Zur mikroskopischen Untersuchung bestimmte Stücke wurden in 96 % Alkohol dann in Alk. abs. gebracht und in Paraffin eingebettet. Die fünf bis zehn bis fünfzehn Mikron dicken Schnitte wurden mit Parakarmin, Hämatoxylin, Hämatoxylin-Eosin und Hämatoxylin-Pikrinsäure gefärbt. Ausserdem wurden von jedem Organ Schnitte angefertigt, an welchen sowohl die Berlinerblau, wie die Turnbullsblaureaction ausgeführt wurde, sodann wurden die Schnitte mit Hämatoxylin gefärbt. Zur Berlinerblau-reaction wurden die Präparate folgendermassen behandelt : 1/2 stündiger Aufenthalt in 1 5 % Ferrocyankaliumlösung, darauf kurze Behandlung (1 Min.) mit 0,45 % Salzsäure. Zur Turnbullsblaureaction kamen die Schnitte 2—10 Min. in unverdünntes gelbes Schwefelammonium, dann nach Abspülen mit destilliertem Wasser in eine mit Salzsäure schwach angesäuerte 15 % Ferricyankaliumlösung. (Bannes l. c. p. 32).

Die Organe der Henne N° 2 erwiesen sich ausser geringen subcapsulären Blutungen der Leber und Niere im allgemeinen als intact. In der Leber zeigten sich in den Präparaten mit Berlinerblaureaction vereinzelte blaue Körnchen, in den Turnbullsblauschnitten konnte ich solche nicht entdecken. Die Kerne waren durchweg gut gefärbt, das Protoplasma ohne Veränderungen. Die Gallencapillaren nicht erweitert. Vor allem habe ich keine circumscripten Stellen veränderten necrotischen Gewebes finden können, Anzeichen einer Uratablagerung. Urate, welche bei der Conservirung in Alcohol hätten intact bleiben müssen, habe ich in der Leber nicht gefunden, wohl aber vereinzelt in den im übrigen intact erscheinenden, teilweise etwas erweiterten Harncanälchen der Niere, wo sie physiologischer Wéise zu finden sind. Die Eisenreactionen waren in der Niere negativ ebenso in der Milz, die keine pathologischen Veränderungen aufwies.

Henne N° 3. *(Section am 18 Mai 1903.)*

Kamm nicht cyanotisch. Gelenke ohne äusserlich sichtbare Veränderungen.

Peritoneum klar, ohne Flüssigkeitsansammlung, ohne weisse Belege.

Am Epicard vorn an der Ventrikelgrenze eine punktförmige Blutung. Im sulcus coronarius rechts dorsal eine rundliche hirnkorngrosse Blutung.

Herzmuskel und Endokard ohne Besonderheiten.

An den Vorhöfen leicht Fettanlagerung. Leber wenig vergrössert, dunkelbraunrot. Aussenfläche glatt. Gallenblase prall gefüllt, Wandung streifenweise etwas verdicktet. Innenfläche o. B.

Harnleiter leer. Niere wie Henne N° 2, Murexidprobe positiv.

Um den Muskelmagen kein Fett. Œsophagus und Kropf ohne Besonderheiten. Im Kropf einige Federstückchen. Im Vormagen und Muskelmagen, deren Schleimhaut normal ist, je ein kleinerbsengrosser rundlicher Kieselstein. Im Dünndarm keine Blutung. Im Beginn der beiden Blinddärme kleine in Gruppen gelagerte, punktförmige Blutungen. Kloake o. B.

Mikroskopisch zeigen Leber und Niere geringe subcapsuläre Blutungen. Das Leberparenchym erscheint nicht überall gleichmässig gefärbt. Viele grosse Zellen mit mehreren Kernen. Das Protoplasma der Zellen erscheint gekörnt und trübe, die Kerne teilweise vergrössert, blasig aufgetrieben, sehr blass. Die Zellgrenzen durchweg deutlich. Die Turnbullsblau und Berlinerblaureaction ist in der Leber, Niere und Milz positiv. In der Niere erscheinen die Glomeruli geschrumpft, teilweise Zelleinwanderung zwischen die BOWMANN'sche Kapsel. Das Protoplasma vieler Zellen der Harnkanälchen im Stadium trüber Schwellung, die Kerne undeutlich oder geschwunden. Zellgrenzen nicht immer deutlich. Die Harnkanälchen teilweise etwas erweitert, einzelne Uratkugeln. Von einigen Harnkanälchen sieht man nur noch Andeutungen der Structur um dieselben herum, geringe Ansammlungen von Rundzellen. Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes.

Die Milz zeigt ausser den Eisenreactionen nichts Abnormes

HENNE N° 4. *(Section 19. Mai 1903.)*

Im Unterhautzellgewebe reichliches Fett, ebenso um den Muskelmagen und in der Gegend der Kloake.

Peritoneum glatt, glänzend, keine Auflagerungen.

Pericard und Epicard ohne Besonderheiten.

Im sulcus coronarius reichliche Fettansammlung. Im Endokard des linken Ventrikels mehrere punktförmige Blutaustritte.

Oesophagus o. B.

Die Schleimhaut des Kropfes blasig geschwellt. Beim Einschnitt in die geschwellten Stellen entleert sich Gas. Inhalt des Kropfes klare Flüssigkeit mit einigen weisslichen Flocken.

Vormagen und Muskelmagen normal.

Im Anfang des Dünndarms mehrere punktförmige rote Stellen (injic. Capillaren).

An den Anfängen der beiden Blinddärme auf kurzen Erhebungen, die ungefähr eine Fläche von der Grösse eines Getreidekorns bedecken, kleine Blutungen.

Pleura glatt.

Harnleiter leer. Niere dunkelbraunrot. Die Fettanlagerung reicht bis zwischen die einzelnen Nierenlappen. Ueberzug glatt. Zeichnung deutlich. Beim Einschnitt wie vorher. Murexidprobe nicht deutlich positiv.

Leber etwas gelblich braun, besonders auf dem Durchschnitt. Kapsel glatt. Die Gelenke sind ohne Befund.

Die Eisenreactionen sind bei dieser Henne in Milz, Niere und Leber positiv und zwar erscheinen in den Turnbullsblau-Präparaten in allen drei Organen reichlichere blaue Massen als in den Berlinerblau Präparaten.

In der Milz zeigen sich kleine Blutungen unter der Kapsel, geringe perivasculäre Infiltrationen, keine deutliche Veränderungen der zelligen Elemente.

Die Leber zeigt ausser kleinen Blutungen unter die Kapsel stellenweise parenchymatös entartete Zellen mit bläschenförmigen Kernen. Teilweise sind nur noch die Kerne zu sehen, zwischen denen mehr oder weniger structurlose, homogene z. t. körnige Massen liegen, Zellen mit völligem Kernschwund, die gequollen erscheinen, deren Protoplasma nur am Rande dürftig gefährbt ist. An einzelnen Stellen finden sich in unmittelbarer Nähe der stark veränderten Gewebes kleine Herde kleinzelliger Infiltrationen.

In der Niere findet man ausser punkt- und strichförmigen Blutungen unter die Kapsel Blutungen in das Nierengewebe selbst. Kleinzellige Infiltrationen längs der Harnkanälchen, grössere Rundzellenansammlungen in denen Reste von Harnkanälchen z. T. in körnigem Zerfall ihrer Zellen noch erkennbar sind. Viele Harnkanälchen stark erweitert, angefüllt mit Harnkügelchen, Epithel z. T. erhalten, z. T. nur noch aus einer homogenen Membran bestehend. Stellen von undifferenziertem Gewebe von der doppelten Grösse eines Glomerulus in denen Reste kristallinischer Massen erkennbar sind, in der Umgebung teilweise kleinzellige Infiltrationen.

Natürlich fanden sich in allen Organen, bei denen die Eisenreaction positiv waren, in den ungefährbten Präparaten die gelblich braunen Concremente, welche für die Siderosis charakteristisch sind.

Ausserdem wurden gleichzeitig Hühner nur mit Fleisch gefüttert, die natürlich das Krankheitsbild zeigten, welches von Kionka und Bannes

ausführlich beschrieben ist. Eine etwas schematisiertes Lupenbild des Durchschnitts einer Uratstauungsniere möchte ich unten anfügen. Das Bild stammt von der Niere einer Henne, welche an den Folgen der Fleischfütterung nach mehreren Monaten eingegangen ist und zeigt sehr schön die die Nierenkanälchen ausfüllenden weissen Uratmassen, von denen in den Nieren meiner Hennen nur in den grösseren Gängen makroskopisch Spuren zu sehen waren.

Wenn wir nun die makroskopischen und mikroskopischen Befunde überschauen, welche wir zur Entscheidung der Frage, ob die Hühner an Gicht erkrankt sind oder nicht, herangezogen haben, so finden wir, dass diese Frage bei den drei Hühnern eine verschiedene Beantwortung erfahren muss.

Die Sodahenne hat entschieden die über fünf Monate lange Fleischfütterung am besten vertragen. Ihre Organe erscheinen intact, ihr Befinden war während der ganzen Versuchszeit vorzüglich. Eine leichte Siderosis der Leber kann vielleicht in Anbetracht des Futters als physiologisch bezeichnet werden. Eine ausgesprochene Erkrankung an Gicht liegt also bei dieser Henne nicht vor. Anders liegt die Sache bei der Magnesium-

und Kochsalzhenne. Beide zeigen in Leber und Niere Veränderungen, welche wohl die Einleitung der gichtischen Erkrankung bedeuten dürften. Bei der Kochsalzhenne, in deren Niere sich eine Concrementablagerung mit Necrose des Gewebes und Infiltration in der Umgebung fand, war die Gicht wohl schon « ausgebrochen », oder besser gesagt, in das Stadium der Uratablagerung eingetreten.

Wenn ich nun kurz die Ergebnisse meiner Arbeit zusammenfasse, so brachte sie einerseits die Bestätigung der Versuche von Kionka, dass die Hühner an Gicht erkranken, wenn sie genügend lange mit Fleisch gefüttert werden (Kochsalzhenne und wohl auch Magnesiumhenne), andererseits macht es das Verhalten der 3 Hühnern *wahrscheinlich*, dass gewisse Salze (Soda, vielleicht auch bis zu einem gewissen Grade Magnesium) im stande sind, die Erkrankung an Gicht bei fleischgefütterten Hühnern zu verhüten, oder doch wenigstens hinauszuschieben. Ob der Befund, wie ihn die Sodahenne darbietet ein gesetzmässiger ist und als allgemein gültig betrachtet werden darf, das werden weitere Versuche zeigen müssen, da das Verhalten eines einzelnen Tier-Individuums nicht massgebend sein kann. Auffallend ist es ja, dass diese Henne die von Salkowski am Menschen nach Alkaligaben (essigsaures Natron) beobachtete Verminderung der Harnsäureausscheidung zeigt, ferner, dass sie allein in der gegebenen Zeit über das Anfangsgewicht hinaus (+ 200 gr.) zunimmt. In letzterem Verhalten sowie im Befund ihrer Organe gleicht sie der Mineralwasserhenne Hoffmann's, dessen Resultate durch die vorliegende Arbeit insofern ergänzt werden können, als die günstige Wirkung des Mineralwassers vielleicht hauptsächlich dem darin enthaltenen kohlensauren Natron zukommt. Auf der anderen Seite wäre zu bedenken, dass bei beiden Versuchen Kionka's sich zeigte, dass das deutsche Haushuhn, welches in diesen beiden Fällen als Versuchsobject diente, die Fleischfütterung bis zu zehn Monaten aushielt (die früher erkrankten Hühner waren meist ausländische oder grössere Rassen) während Hoffmann nur 4 Monate, ich etwas über fünf Monate fütterte.

Zur weiteren Klärung dieser Frage wird es länger dauernder Versuche an reichlicherem Material bedürfen. Ich bin gegenwärtig schon damit beschäftigt, derartige Versuche auszuführen. Leider hat man nur zu wenig Aussicht durchaus gesunde Hühner zu bekommen, da unsere Haushühner zum grossen Teil krank sind. Dadurch werden nicht nur die pathologisch anatomischen Resultate getrübt, sondern die Aussichten auf das Gelingen der Versuche bei einer grösseren Anzahl Hühnern wird gering, wie der Verlauf meiner Versuche zeigt, bei denen ich 50 % meines Materials durch

Krankheit verloren habe. Es wird also nötig sein, die zu den Versuchen einzustellenden Hühner zuerst längere Zeit bei Körnerfutter auf ihren Gesundheitszustand zu beobachten und dann erst mit der Fleischfütterung zu beginnen, oder sich die Hühner selbst aufzuziehen, sie bis zu einer gewissen Zeit mit reinem Körnerfutter zu füttern und dann erst zu dem Fleischfütterungsversuch zu benutzen, wenn sie die ganze erste Lebenszeit hindurch, sich als lebensfähige, gesunde Tiere bewiesen haben.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr Kionka für die Anregung zu der Arbeit und die Erlaubnis in seinem Institut zu arbeiten, Herrn Dr Kochmann für die Einführung in die Methoden der Untersuchung meinen besten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. Kionka : Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 44, 1900; Int. Arch. f. Pharmakodyn. und Therapie. Bd. VII, 1900.
2. Galvani : Citirt nach Ebstein (8), S. 54.
3. Zalesky : *Ueber den urämischen Process*. Tübingen, 1865.
4. Chrzonsezewsky : Virchow's Archiv. Bd. XXXV.
5. Pawlinoff : Virchow's Archiv. Bd. LVII.
6. v. Schröder : Du Bois Reymond's Archiv. f. Physiol. 1880 Suppl. Bd.
7. Colasanti : *Ricerche sperimentali sulla formazione dell' acido urico*. Roma, 1881.
8. Ebstein : *Die Natur und Behandlung der Gicht*. Wiesbaden, 1882.
9. von Kossa : Pflüger's Archiv. Bd. LXXV, 1899.
10. Likhatscheff : Ziegler's Beitrage zur path. Anatomie. Bd. XX.
11. Bannes : Int. Arch. f. Pharmakodyn. und Therapie. 1901.
12. Schreiber und Zandy : Pflüger's Archiv. Bd. LXXIX, 1900.
13. Hoffmann : *Beitrage zur Kenntnis der Kronenquelle zu Salzbrunn in Schlesien*. Breslau, 1901.
14. v. Knieriem : Zeitschr. f. Biologie. Bd. XIII.
15. Meyer, Hans : *Beitrage zur Kenntniss des Stoffwechsels im Organismus der Hühner*. Diss. Königsberg, 1877.
16. Meissner : Zeitschr. für rat. Medicin. 3. Folge, Bd. XXXI, 1868.
17. Salkowski : Virchow's Archiv. Bd. 117, 1889.

Henne No 1.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Trockensubst. in gr.	H_2O	Bemerkungen
1902. — Dez. 4	40 gr. Brod	1295				frisst gut
» 5	»		135	16,8	118,2	»
» 6	»	1295	60	4,5	55,5	»
» 7	100 gr. Fleisch		105	6,5	98,5	frisst nur die Hälfte
» 8	»		60	6,5	53,5	frisst schlecht
» 9	»		35	3,5	31,5	alles gefressen
» 10	Id. + 0,5 Li_2CO_3	1235	—	—	—	hat gefressen
» 11	»		70	11,0	59,0	frisst nicht
» 12	»		25	2,0	23,0	frisst nicht
» 13	+					

Henne No 1*a*.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Trockensubst. in gr.	H_2O	Bemerkungen
1902. — Dez. 16	100 gr. Fleisch	1060	—	—	—	frisst gut
» 17	»	»	115	6,5	108,5	»
» 18	Id. + 0,5 Li_2CO_3	1026	150	17,7	132,3	»
» 19	» »	991	175	7,8	167,2	
» 20	+ vormittags					

Henne No 1*b*.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Trockensubst. in gr.	H_2O	Bemerkungen
1903. — Jan. 10	40 gr. Brod	1365	—	—	—	frisst gut
» 11	»		125			»
» 12	»		75	5,5	69,5	»
» 13	100 gr. Fleisch		120	8,0	112,0	»
» 14	»	1425	55	9,5	45,5	»
» 15	+ 0,5 Li_2CO_3		135	10,3	124,7	frisst schlecht
» 16	kein Lithium		185			»
» 17	»	1145	170			»
» 18	+ 0,3 Na_2CO_3		125			frisst alles auf
» 19	100 gr. Fleisch + 0,5 Li_2CO_3		130			frisst nicht
» 20	100 gr. Fleisch		75			erholt sich
» 21	»	1140	115			frisst gut
» 22	»		165			
» 23	»		85			
» 24	»	1060	125			
» 25	»		125			
» 26	»		115			+ 0,5 $CaCO_3$
» 27	»		125			ohne Zusatz
» 28	»	1040	75			+ 0,7 $CaCO_3$
» 29	»		105			+ 0,5 $CaCO_3$
» 30	»		75	8,0	67,0	»
» 31	»		90	7,5	82,5	»
1903. — Febr. 1	»		140			+ 1,0 $CaCO_3$
» 2	»		110	7,5	102,5	1,5 »
» 3	»		95			1,5 »
» 4	»	1040	75			1,5 »
» 5	»		105			2,0 »
» 6	»		105			2,0 »
» 7	»		105			2,0 »
» 8	»		55			2,5 »
» 9	»		85			» »
» 10	»		115			» »
» 11	»		100			» »
» 12	»	990	115	7,5	107,5	» »
» 13	»		140	10,0	130,0	» »
14	»	1000	87	8,0	79,0	» »
» 15	»		100			» »
» 16	»		145			» »
» 17	»		100			ohne Zusatz

Henne No 1b.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Trockensubst. in gr.	H_2O	Bemerkungen
1903. — Febr. 18	100 gr. Fleisch	1115	150			ohne Zusatz
» 19	»		130			»
» 20	»		110			»
» 21	»	1075	130			3,0 $CaCO_3$
» 22	»		100			3,0 »
» 23	»	1070	170			4,0 »
» 24	»		120			5,0 »
» 25	»		130			6,0 »
» 26	125 gr. Fleisch	980	80			7,0 »
» 27	»		110			» »
» 28	»	1020	110			7,0 $CaCO_3$ Kot alkalisch
1903. — März 1	»		195			7,0 $CaCO_3$
» 2	»	970	120			7,0 »
» 3	»		130			6,0 »
» 4	»	1000	140			» »
» 5	»		140			» »
» 6	»		130			» »
» 7	»	1000	80			» »
» 8	»		150			» »
» 9	»		160			
» 10	»	1090	130			
» 11	»		80			5,0 $CaCO_3$ Kot alkalisch
» 12	»		100			5,0 »
» 13	»	1140	100			5,0 »
» 14	»		100			4,0 $CaCO_3$ Kot sauer
» 15	»		110			» »
» 16	»	1160	100			» »
» 17	»		120			» »
» 18	»		105			» »
» 19	»	1130	90			» »
» 20	»		80			» »
» 21	»		90			» »
» 22	»	1150	50			» »
» 23	»		100			» »
» 24	»	1080	90	16,0	74,0	» »
» 25	»		70	18,5	51,5	» »
» 26	»		100	18,5	81,5	» »
» 27	»	1040	90			» »
» 28	»		80			» »
» 29	»		80			» »
» 30	»		60			» »
» 31	»					» »
1903. — April 1	+ vormittags	1075				

GEWICHTSTABELLE.

Gr.	Datum	Gr.	Datum	Gr.	Datum
1365	1903. — Jan. 10	1115	1903.—Febr. 18	1140	1903 — März 13
1243	» 14	1075	» 21	1160	» 16
1145	» 17	1070	» 23	1130	» 19
1140	» 21	980	» 26 (1)	1150	» 22
1060	» 24	1020	» 28	1090	» 24
1040	» 28	970	1903.— März 2	1040	» 27
1040	1903. — Febr. 4	1000	» 4	1075	» 31
990	» 12	1000	» 7		
1000	» 14	1090	» 10		

(1) Erhöhung der Fleischration um 25 gr.

Henne No 2.

Datum	Kost	N der Nahrung in gr.	N Ausscheidung in gr.	N Bilanz in gr.	Harnsäure in gr.	Hs °/₀	Kot frisch in gr.	Lufttrocken in gr.	H_2O des Kotes in gr.	H_2O °/₀	Körpergewicht in gr.	N °/₀ der Trockensubst.	Bemerkungen
Dez.													
4	40 gr. Brod	0,44	0,6	—0,16	0,72	40	127	6	121	93	1117	10	
5	30 »	0,336	0,35	—0,014	0,56	51	47	6	41	87		5,8	
6	30 »	0,336	0,35	—0,014	0,56	51	90	4.9	85	94	1117	7	
7	100 gr. Fleisch	2,94	2,35	+0,59	3,78	53	100	10,5	89	89		22,3	
8	»	2 94	2.27	+0,67,	3,18	46	170	11,9	158	93		19	
9	»	2,94	3,07	—0,13	5,38	58	110	12,8	97	88		24	
10	»	2,94	2,81	+0,13	5,51	65	125	13,0	112	89	1117	21	0,3 Na_2CO_3
11	»	2,94	3,63	—0,69	5,22	48	100	14,7	85	85		24	»
12	»	2,94	2,83	+0,11	4,3	49	155	11,5	143	92	1097	24,5	»
Jan.													
13	»	2,94	3,14	—0,2	5,5	55,5	270	12	258	95		26	»
14	»	2,94	3,03	—0,09	5,86	64	220	12	208	94	1038	25	»
15	»	2,94	3,13	—0,19	4,75	50	170	12	158	93		26	»
Febr.													
15	»	2,94	1,85	+1,09	5,02	90	300	9,0	291	97	995	20,5	»
16	»	2,94	2,95	—0.01	4,48	50	210	13,5	196	93		21,8	»
17	»	2,94	1,99	+0,95	3,97	66	230	12,5	217	94	1005	16	»
März													
11	125 »	3,67	4,02	—0,35	5,56	46	270	16,5	253	94	1000	24	»
12	»	3,67	3,05	+0,62	3,36	36	300	12,0	288	96		25	»
13	»	3,67	3,50	+0,17	4,11	39	200	16,5	183	91	1080	21	»

Henne No 2.

Datum	Kost	Körpergewicht iu gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.
Dez.				Dez.				Jan.			
4	40 gr. Brod	1117	—	29	100 gr. Fl.		310	23	100 gr. Fl.		170
5	»		127	30	»		205	24	»	1000	170
6	»		47	31	»	1030	340	25	»		260
7	100 gr. Fl.		90	Jan.				26	»		260
8	»		100	1	»		345	27	»		240
9	»		170	2	»		240	28	»	990	240
10	»	1117	110	3	»	1025	310	29	»		230
11	»		125	4	»		320	30	»		240
12	»		100	5	»		210	31	»		230
13	»	1097	155	6	»		250	Febr.			
14	»		100	7	»	1020	210	1	»		195
15	»		140	8	»		220	2	»		220
16	»		160	9	»	1048	220	3	»		230
17	»	1127	145	10	»		305	4	»	1000	190
18	»	1088	148	11	»		170	5	»		220
19	»	1096	130	12	»		230	6	»		250
20	»		150	13	»		270	7	»	990	170
21	»		200	14	»	1038	220	8	»		200
22	»		140	15	»		170	9	»		300
»	»		200	16	»		190	10	»		200
23	»		200	17	»	1038	190	11	»		260
24	»	1000	245	18	»		200	12	»	1005	280
25	»		175	19	»		230	13	»		310
26	»		160	20	»		230	14	»	995	220
27	»	1040	270	21	»	1013	200	15	»		300
28	»		280	22	»		240	16	»		210

Henne N° 2.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.
Febr.				März				April			
17	100 gr. Fl.		230	20	125 gr. Fl.		160	20	125 gr. Fl.		240
18	»	1005	230	21	»	1090	250	21	»		250
19	»		300	22	»		170	22	»	1160	210
20	»		240	23	»		300	23	»		270
21	»	980	190	24	»	1140	250	24	»		250
22	»		230	25	»		230	25	»		270
23	125 gr. Fl.	995	290	26	»		270	26	»	1190	280
24	»		280	27	»	1110	220	27	»		270
25	»		300	28	»		210	28	»		250
26	»	1015	300	29	»		230	29	»	1250	200
27	»		250	30	»	1130	240	30	»		230
28	»	1045	280	31	»		200	Mai			
März				April				1	»		240
1	»		320	1	»		200	2	»	1260	230
2	»	1045	230	2	»		280	3	»		210
3	»		245	3	»		250	4	»		230
4	»	1020	195	4	»	1130	250	5	»	1290	220
5	»		400	5	»		220	6	»		240
6	»		200	6	»		295	7	»		230
7	»	1045	240	7	»		225	8	»	1360	220
8	»		150	8	»	1150	250	9	»		200
9	»		270	9	»		270	10	»	1335	250
10	»		260	10	»		250	11	»		200
11	»	1000	270	11	»		195	12	»		220
12	»		300	12	»		200	13	»	1360	190
13	»		200	13	»		230	14	»		200
14	»	1080	230	14	»		200	15	»		130
15	»		270	15	»	1180	230	16	»		150
16	»		270	16	»		220	17	»		150
17	»	1080	230	17	»		220	18	»	1310	150
18	»		100	18	»		300				
19	»		170	19	»	1160	250				

GEWICHTSTABELLE.

Datum	Gr.	Datum	Gr.	Datum	Gr.
1902. — Dez. 4	1117	1903. — Febr. 4	1000	1903. — März 27	1110
» 10	1117	» 7	990	» 30	1130
» 13	1097	» 12	1005	1903. — April 4	1130
» 17	1127	» 14	995	» 8	1150
» 18	1088	» 18	1005	» 15	1180
» 19	1096	» 21	980	» 19	1160
» 24	1000	» 23 (1)	995	» 22	1160
» 27	1040	» 26	1015	» 26	1190
» 30	1030	» 28	1045	» 29	1250
1903. — Jan. 3	1025	1903. — März 2	1045	1903. — Mai 2	1260
» 7	1020	» 4	1020	» 5	1290
» 9	1048	» 7	1045	» 8	1360
» 14	1038	» 11	1000	» 10	1335
» 17	1038	» 14	1080	» 13	1360
» 21	1013	» 17	1080	» 18	1310
» 24	1000	» 21	1090		
» 28	990	» 24	1140		

(1) Erhöhung der Fleischration um 25 gr.

Henne No 2.

Datum	Kost	N der Nahrung in gr.	N Ausscheidung in gr.	N Bilanz in gr.	Harnsäure in gr.	Hs %	Kot frisch in gr.	Lufttrocken in gr.	H2O des Kotes in gr.	H2O %	Körpergewicht in gr.	N % der Trockensubst.	Bemerkungen
Dez.													
13	40 gr. Brod	0,44	1,07	—0,63	1,84	57	150	14,5	135	90	1012	7,3	
14	40 »	0,44	0,57	—0,13	0,66	37	95	4,5	90	95		12,6	
15	40 »	0,44	0,55	—0,11	1,08	65	135	4.4	130	96		12,5	
16	100 gr. Fleisch	2,94	2,39	+0,55	3,43	47	105	10,2	95	90		23,4	
17	»	2,94	4,0	—1,06	5,6	45	155	16,0	139	89	972	25	
18	»	2,94	3,52	—0,56	4,21	39,6	154	14,7	139	90	932	23	Mg $(CO_3)_2$ in Stücken
19	»	2,94	3,85	—0,91	4,58	39,5	160	13,5	146	91	900	28	»
20	»	2,94	3,23	—0,29	4,31	44,5	215	12.6	202	94		25,6	»
Jan.													
20	»	2,94	2,30	+0 64	4,64	67	220	11,2	209	95		20,5	»
21	»	2,94	2,45	+0,49	2,91	39,6	230	12 7	217	94	839	19,2	»
23	»	2,94	2.70	+0,24	3,79	46,6	230	11,5	218	95		23,4	»
Febr.													
15	»	2,94	2,32	+0,62	4,63	65	260	10,4	250	96	825	22,3	»
16	»	2,94	3,00	—0,06	5,00	55,5	230	14,1	216	94		21	»
17	»	2,94	2,30	+0,54	3,77	54,7	290	11,0	279	96	820	20,9	»
März													
11	125 »	3,67	3,00	+0,67	4,08	45	270	12,8	257	95	850	23,4	»
12	»	3,67	2,66	+1,01	2 86	36	300	11.3	289	96		23,5	»
13	»	3,67	3,07	+0,6	3,72	40	220	13,5	206	94	850	22,7	»

Henne No 3.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.
Dez.				Jan.				Febr.			
13	40 gr. Brod	1112	150	7	100 gr. Fl.	865	230	1	100 gr. Fl.		205
14	»		95	8	»		285	2	»		210
15	»		135	9	»	865	245	3	»		230
16	100 gr. Fl.		105	10	»		305	4	»	820	180
17	»	972	155	11	»		240	5	»		260
18	»	932	154	12	»		220	6	»		290
19	»	900	160	13	»		345	7	»	830	270
20	»		215	14	»	865	240	8	»		270
21	»		195	15	»		255	9	»		290
22	»		170	16	»		270	10	»		240
23	»		262	17	»	860	250	11	»		290
24	»	830	220	18	»		240	12	»	820	220
25	»		235	19	»		220	13	»		270
26	»		230	20	»		220	14	»	825	215
27	»	835	215	21	»	839	230	15	»		260
28	»		270	22	»		70	16	»		230
29	»		265	23	»		230	17	»		290
30	»		265	24	»	830	210	18	»	820	270
31	»	860	300	25	»		170	19	»		250
Jan.				26	»		230	20	»		200
1	»		310	27	»		300	21	»	800	230
2	»		250	28	»	820	250	22	»		350
3	»	865	295	29	»		270	23	125 gr. Fl.	810	260
4	»		265	30	»		300	24	»		260
5	»		355	31	»		255	25	»		300
6	»		255					26	»	820	240

Henne N° 2.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.
Febr.				März				April			
27	125 gr. Fl.		400	26	125 gr. Fl.		270	22	125 gr. Fl.	850	270
28	»	850	350	27	»	900	200	23	»		290
März				28	»		270	24	»		265
1	»		350	29	»		280	25	»		255
2	»	850	220	30	»		230	26	»	890	275
3	»		230	31	»	900	220	27	»		265
4	»	845	245	April				28	»	930	305
5	»		340	1	»		190	29	»		215
6	»		310	2	»		220	30	»		155
7	»	880	320	3	»	930	270	Mai			
8	»		270	4	»		260	1	»		215
9	»		320	5	»		270	2	»	950	215
10	»		290	6	»	930	220	3	»		195
11	»	850	270	7	»		210	4	»		215
12	»		300	8	»		240	5	»	940	155
13	»		220	9	»		220	6	»		175
14	»	850	280	10	»	860	170	7	»		175
15	»		250	11	»		240	8	»	960	235
16	»		290	12	»		220	9	»		195
17	»	860	150	13	»		280	10	»		185
18	»		270	14	»		290	11	»	980	225
19	»		170	15	»		260	12	»		195
20	»		220	16	»		270	13	»		190
21	»	870	270	17	»		190	14	»	970	145
22	»		200	18	»		320	15	»		175
23	»		260	19	»	850	290	16	»		195
24	»	910	230	20	»		220	17	»		215
25	»		170	21	»		290	18	»	970	185

GEWICHTSTABELLE.

Datum	Gr.	Datum	Gr.	Datum	Gr.
1902. — Dez. 13	1112	1903. — Febr. 7	830	1903. — März 27	900
» 17	972	» 12	820	» 31	900
» 18	932	» 14	825	1903. — April 3	930
» 19	900	» 18	820	» 6	930
» 24	830	» 21	800	» 10	860
» 27	835	» 23[1]	810	» 19	850
» 31	860	» 26	820	» 22	850
1903. — Jan. 3	865	» 28	850	» 26	890
» 7	865	1903. — März 2	850	» 28	930
» 9	865	» 4	845	1903. — Mai 2	950
» 14	865	» 7	880	» 5	940
» 17	860	» 11	850	» 8	960
» 21	839	» 14	850	» 11	980
» 24	830	» 17	860	» 14	970
» 28	820	» 21	870	» 18	970
1903. — Febr. 4	820	» 24	910		

(1) Erhöhung der Fleischration um 25 gr.

Henne N° 4.

Datum	Kost	N der Nahrung in gr.	N Ausscheidung in gr.	N Bilanz in gr.	Harnsäure in gr.	Hs °/o	Kot frisch in gr.	Lufttrocken in gr.	H2O des Kotes in gr.	H2O °/o	Körpergewicht in gr.	N °/o der Trockensubst.	Bemerkungen
Jan.													
12	40 gr. Brod	0,44	0,406	+0,034	1,21	98	125	4,9	120	96	1560	8	
13	»	0,44	0,74	—0,3	1,53	68,9	230	11,5	218	94		6,4	
14	»	0,44	1,55	—1,11	2,66	57	130	10,7	119	91	1415	14,4	
15	100 gr. Fleisch	2,94	3,32	—0,38	4,39	44	175	15,8	159	91		21	
16	»	2,94	3,76	—0,82	5,41	48	145	11,3	134	92		33	
17	»	2,94	2,36	+0,58	3,19	45	190	10,0	180	94	1320	23,6	0,3 NaCl
18	»	2,94	2,65	+0,29	4,04	51	180	13,3	167	92		20	»
19	»	2,94	2,90	+0,04	5,71	65	190	13,0	177	93	1260	22,3	»
Febr.													
12	»	2,94	2,66	+0,28	4,42	55	235	11,3	224	95	1100	23,5	»
13	»	2,94	2,23	+0,71	4,27	63	370	12,5	357	96		17,8	»
14	»	2,94	2,72	+0,22	4,64	57	305	12,8	292	95	1115	21	»
März													
14	»	3,67	3,0	+0,67	5,03	56	360	13,8	346	96	1150	21,7	»
15	»	3,67	1,86	+1,81	3,52	63	340	9,0	331	97		20,6	»
16	»	3,67	2,30	+1,37	4,52	65	330	13,2	317	96	1140	17,4	»

Henne N° 4.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.
Jan.				Febr.				März			
10	40 gr. Brod	1560	—	8	100 gr. Fl.		170	9	125 gr. Fl.		300
11	»		100	9	»		360	10	»		410
12	100 gr. Fl.		125	10	»		280	11	»	1125	300
13	»		230	11	»		290	12	»		230
14	»	1415	130	12	»	1100	235	13	»		250
15	»		175	13	»		370	14	»	1150	360
16	»		145	14	»	1115	305	15	»		340
17	»	1320	190	15	»		220	16	»		330
18	»		180	16	»		190	17	»	1140	250
19	»		190	17	»		280	18	»		260
20	»		200	18	»	1070	350	19	»		260
21	»	1260	150	19	»		370	20	»		290
22	»		175	20	»		310	21	»	1170	350
23	»		180	21	»	1070	200	22	»		300
24	»	1190	125	22	»		300	23	»		320
25	»		150	23	125 gr. Fl.	1080	310	24	»		250
26	»		210	24	»		300	25	»	1200	300
27	»	1190	190	25	»		250	26	»		430
28	»		180	26	»	1020	210	27	»		330
29	»		190	27	»		430	28	»	1150	300
30	»		190	28	»	1110	230	29	»		330
31	»		190	März				30	»		340
Febr.				1	»		340	31	»	1160	340
1	»		285	2	»	1090	280	April			
2	»		125	3	»		250	1	»		330
2	»		165	4	»	1090	240	2	»		340
4	»	1140	180	5	»		420	3	»	1150	330
5	»		230	6	»		330	4	»		340
6	»		280	7	»	1110	230	5	»		360
7	»	1110	260	8	»		330	6	»		330

Henne No 4.

Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.	Datum	Kost	Körpergewicht in gr.	Kotmenge in gr.
April				April				Mai			
7	125 gr. Fl.	1140	320	22	125 gr. Fl.	1150	330	6	125 gr. Fl.		220
8	»		300	23	»		380	7	»		320
9	»		330	24	»		290	8	»	1210	270
10	»		350	25	»		260	9	»		230
11	»	1140	330	26	»	1165	340	10	»		250
12	»		330	27	»		270	11	»	1225	300
13	»		400	28	»		300	12	»		300
14	»		350	29	»		300	13	»		250
15	»		340	30	»	1200	250	14	»	1220	150
16	»	1130	350	Mai				15	»		180
17	»		300	1	»		270	16	»		220
18	»		350	2	»		240	17	»		190
19	»		330	3	»	1210	250	18	»	1240	170
20	»		310	4	»		170				
21	»		350	5	»	1190	320				

GEWICHTSTABELLE.

Datum	Gr.	Datum	Gr.	Datum	Gr.
1903. — Jan. 10	1560	1903. — Febr. 26	1020	1903. — April 7	1140
» 14	1415	» 28	1110	» 11	1140
» 17	1320	1903. — März 2	1090	« 16	1130
» 21	1260	» 4	1090	» 22	1150
» 24	1190	» 7	1110	» 26	1165
» 27	1190	» 11	1125	» 30	1200
1903. — Febr. 4	1140	» 14	1150	1903. — Mai 3	1210
» 7	1110	» 17	1140	» 5	1190
» 12	1100	» 21	1170	» 8	1210
» 14	1115	» 25	1200	» 11	1225
» 18	1070	» 28	1150	» 14	1220
» 21	1070	» 31	1160	» 18	1240
» 23 (1)	1080	1903. — April 3	1150		

(1) Erhöhung der Fleischration um 25 gr.

Aus dem königl. Institut für experiment. Therapie in Frankfurt a/M.
Direktor : Geh. Medicinalrath Professor Dr P. Ehrlich.

Zur Kentniss der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote

von

REID HUNT.
Pharmacologist, Hygienic Laboratory, Public Health and Marine Hospital Service, Washington, U. S. A.

Die Nitrile, sowohl diejenigen der Fett- als die der aromatischen Reihe sind schon der Gegenstand mehrerer pharmakakologischer und toxikologischer Untersuchungen gewesen (Lang (1), Heymans und Masoin (2), Verbrugge (3), Meurice (4), Fiquet (5)).

Unter den interessantesten Ergebnissen dieser Studien sind diejenigen von Heymans und seinen Schülern über die antidotalische Wirkung des thioschwefelsauren Natriums gegenüber verschiedenen Nitrilen besonders zu erwähnen.

In nachfolgender Mitteilung werden Versuche mit einer Anzahl neuer Cyanverbindungen (6) sowohl, wie auch solche mit Nitrilen, die schon bekannt sind, beschrieben; ferner wurden Versuche über die antagonistische Wirkung verschiedener Schwefelverbindungen gemacht.

Die Versuche wurden an weissen Mäusen vorgenommen und die

(1) Arch. exp. Path. und Pharmakol. 34, p. 247, 1894.

(2) Arch. int. de Pharmacodynamie, 3, pp. 77, 359; 7, p. 297; 8, p. 1.

(3) Ibid. 5, p. 161.

(4) Ibid. 7, p. 11.

(5) Ibid. 7, p. 307.

(6) Die Aminonitrile und das Piperidoessigsäurenitril wurde von Herrn Privatdozent Dr A. Klages (Siehe Journ. f. prakt. Chemie, 2, 65, p. 188, 1902) dargestellt und uns freundlichst zur Verfügung gestellt.

Nitrile subcutan injiziert. Diejenigen Nitrile, die in Wasser löslich sind, wurden in wässeriger Lösung injiziert, andere in Lösungen mit verdünntem Alkohol.

Zum Zwecke des Vergleiches wurde die Giftigkeit der Blausäure für Mäuse zuerst bestimmt.

TABELLE I.

Blausäure.

	Gewicht der Maus in gr.	Blausäure in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
20. VII	10,77	0,0479	0,0045	—
20. VIII	13,85	0,061	0,0047	—
21. VII	9,8	0,047	0,0048	+ ca. 18 Stunden.
21. VIII	18,02	0,0883	0,0049	+ 1 Stunde.
19. VII	12,58	0,0629	0,005	+ 10 Minuten.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass die tötliche Dosis der Blausäure für Mäuse 0,005 mgr. per 1 Gramm Tier beträgt.

Acetonitril.

TABELLE II.

Acetonitril CH_3CN (in wässriger Lösung

	Gewicht der Maus in gr.	Acetonitril in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
12. IX	10,45	5,03	0,5	—
13. IX	10,65	6,39	0,6	—
16. IX	18,80	12,59	0,67	+ 7—20 Stunden
18. IX	16,56	11,26	0,68	—
12. IX	10,82	8,11	0,75	+ ca. 30 Stunden
11. IX	20,7	25,88	1,25	+ ca. 30 Stunden
8. IX	12,68	50,72	4	+ 24 Stunden
5. IX	14,61	99,30	6,8	+ 4 »
19. IX	12,32	8,75	0,71	+ 1—3 »

Die tötliche Dosis des Acetonitrils ist also ungefähr 0,7 mgr. pro 1 Gramm Tier. Der Tod tritt gewöhnlich spät ein, selbst nach dem Einspritzen einer grossen Dosis.

Diese Resultate stimmen mit denjenigen früherer Untersucher überein, die gleichfalls gefunden haben, dass das Acetonitril verhältnismässig wenig giftig ist.

Wenn ein Wasserstoffatom des Acetonitrils durch eine Hydroxylgruppe

ersetzt wird, so wird die Giftigkeit stark vermehrt, wie aus den folgenden Versuchen mit Formaldehydcyanhydrin zu ersehen ist.

TABELLE III.

Formaldehydcyanhydrin $CH_2(OH)CN$ (in wässriger Lösung)

	Gewicht der Maus in gr.	Formaldehydcyanhydrin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
12. VII	11,90	0,170	0,0143	—
28. VIII	13,39	0,195	0,0146	—
13. VII	14,05	0,216	0,0154	+ 1 Stunde
8. VII	13,90	0,230	0,0165	+ 3 Stunden
29. VIII	14,65	0,249	0,017	+ 2 »
7. VIII	10,30	0,257	0,0249	+ 1 Stunde 30 Minuten
7. VII	12,69	1,269	1,00	+ 20 Minuten

Daher ist die tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins ungefähr 0,015 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Chloralcyanhydrin, welches auch eine Hydroxylgruppe enthält, ist gleichfalls sehr giftig, wie aus den Versuchen von MEURICE mit Tauben bekannt ist.

TABELLE IV.

Chloralcyanhydrin $CCl_3CH(OH)CN$ (in wässriger Lösung)

	Gewicht der Maus in gr.	Chloralcyanhydrin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
29. VIII	17,3	0,376	0,0217	—
29. VIII	16,28	0,360	0,0221	—
27. VIII	16,85	0,383	0,0228	+ 4—5 Stunden
29. VIII	20,3	0,47	0,0231	+ 4 Minuten
17. VIII	18,15	0,42	0,0231	+ 10 »
17. VIII	16,45	0,43	0,0261	+ 20 »
17. VIII	19,53	0,57	0,029	+ 7 »

Tötliche Dosis des Chloralcyanhydrins für Mäuse 0,023 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Benzonitril.

Dass das Benzonitril verhältnissmässig wenig giftig ist, geht aus den Versuchen früherer Autoren hervor; seine Giftigkeit für Mäuse wurde durch die folgenden Versuche bestimmt :

TABELLE V.

Benzonitril C_6H_5CN (in ca. 20 % Alkohol gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Benzonitril in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
5. XI	15,04	2,11	0,14	—
6. XI	19,66	3,34	0,17	—
9. XI	14,26	2,57	0,18	+ ca. 5 Stunden
4. XI	19,35	3,87	0,20	+ 1—19 »
4. XI	18,35	4,22	0,23	+ 1—10 »

Tötliche Dosis 0,18 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Wenn eine CH_2 Gruppe zwischen dem Benzolkern und die CN Gruppe des Benzonitrils eingeschaltet wird, so wird die Giftigkeit erhöht, wie aus den folgenden Versuchen mit Benzylcyanid hervorgeht.

TABELLE VI.

Benzylcyanid $C_6H_5CH_2CN$ (in ca. 25 % Alkohol gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Benzylcyanid in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
21. VIII	14,6	0,438	0,03	—
22. VIII	9,15	0,284	0,031	—
23. VIII	9,63	0,308	0,032	+ zwischen 2 und 20 Stunden
22. VIII	12,31	0,421	0,035	+ 1 Stuude 10 Minuten
21. VIII	17,14	0,686	0,04	+ 20 Minuten
21. VIII	19,53	0,888	0,0455	+ 45 »
17. VIII	16,24	0,86	0,0528	+ 5 St. 30 Min.

Die tötliche Dosis des Benzylcyanids ist also 0,032 mgr. pro 1 Gramm Tier. Ein ähnlicher, aber kleinerer Unterschied zwischen der Toxicität des Benzonitrils und des Benzylcyanids wurde von VERBRUGGE in Versuchen an Kaninchen(1) und von MEURICE in seinen Versuchen an Tauben gefunden.

Die Toxicität des Mandelsäurenitrils (in welchen eine OH Gruppe zwischen den Benzolkern und die CN Gruppe eingeschaltet ist) ist noch grösser, wie schon aus den Versuchen von VERBRUGGE und MEURICE bekannt ist.

(1) VERBRUGGE fand fast keinen Unterschied in der Giftigkeit dieser Substanzen für Frosche.

Die Giftigkeit des Mandelsäurenitrils für Mäuse ist durch die folgenden Versuche ermittelt :

TABELLE VII.

Mandelsäurenitril $C_6H_5CH(OH)CN$ (in wässriger Lösung)

	Gewicht der Maus in gr.	Mandelsäurenitril in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
21. VIII	26,2	0,576	0,022	—
20. VII	15,81	0,356	0,0225	—
17. VIII	12,90	0,301	0,0233	+ 6 Stunden
22. VIII	11,23	0,269	0,024	+ 8 Minuten
20. VII	11,95	0,307	0,026	+ zwischen 3 und 6 Stunden
22. VII	10,77	0,294	0,027	+ 2 Stunden 30 Minuten

Tötliche Dosis des Mandelsäurenitrils 0,023 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Diaethylaminoacetonitril.

TABELLE VIII.

Salzsaures Diaethylaminoacetonitril $CH_2\langle^{CN}_{N(C_2H_5)_2\ HCl}$ (in Wasser gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Diethylaminoacetonitr. in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
18 VIII	26,2	0,77	0,0294	—
19. VIII	20,3	0,615	0,030	—
18. VIII	24,45	0,76	0,031	+ 1 Stunde 15 Minuten
18. VIII	17,7	0,59	0,034	+ zwischen 3 und 4 Stunden
17. VIII	14,8	0,59	0,039	+ 1 Stunde
17. VIII	21,45	0,86	0,040	+ zwischen 40 Min. und 1 St. 30 Min.
17. VIII	12,5	0,59	0,047	+ 20 Minuten
17. VIII	10,58	0.58	0,055	+ 1 Stunde
17. VIII	24,8	1,50	0,060	+ 15 Minuten

Tötliche Dosis des salzsauren Diaethylaminoacetonitrils 0,031 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Die Giftigkeit des Diaethylaminoacetonitrils ist durch die Addition einer Jodmethylgruppe, (wobei die Verbindung in eine quarternäre Ammoniumbase umgewandelt ist) stark herabgesetzt, wie aus den folgenden Versuchen zu ersehen ist.

TABELLE IX.

Diaethylaminoacetonitriljodmethylat $CH_2(CN)-N(C_2H_5)_2(CH_3)J$ (in Wasser gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminoacetonitril-jodmethylat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
4. VII	9,45	2,22	0,234	—
16. VII	13,72	3,43	0,25	—
28. VII	19,35	4,84	0,25	—
4. VII	11,20	2,80	0,25	+ 25 Minuten
3. VII	11,40	2,85	0,25	+ 10 »
28. VII	17,25	4,9	0,283	+ 40 »
16. VII	11,90	3,66	0,307	+ 20 »
3. VII	9,35	3,74	0,40	+ 7 »
27. VI	8,90	8,90	1	+ 5 »
27. NI	10,00	50,00	5	+ 2—3 Minuten

Die tötliche Dosis des Diaethylaminoacetonitriljodmethylats ist also ungefähr 0,25 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Diaethylaminomilchsäurenitril.

TABELLE X.

Diaethylaminomilchsäurenitril $CH_3CH(CN)N(C_2H_5)_2$ (in Wasser gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminomilchsäure-nitril in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
17. VIII	20,3	0,410	0,020	—
2. VII	8,73	0,18	0,0205	—
1. VII	11,20	0,25	0,022	—
12. VIII	26,10	0,58	0,022	+ zwischen 45 Min. und 1 St. 30 Min.
2. VII	10,85	0,25	0,023	+ 2 Stunden
30. VI	10,20	0,25	0,0245	+ 2 »
30. VI	9,90	0,26	0,0262	+ zwischen 3 und 4 Stunden
28. VI	10,33	0,30	0,0290	+ 1 Stunde 15 Minuten
29. VI	11,35	0,37	0,033	+ 5 Stunden 45 Min.
26. VI	11,65	0,45	0,036	+
26. VI	13,20	0,54	0,041	+ 1 Stunde 20 Minuten
25. VI	10,00	1,00	0,1	+ nach einigen Minuten

Tötliche Dosis des Diaethylaminomilchsäurenitrils 0,022 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Die Addition einer Jodmethylgruppe zum Diaethylaminomilchsäurenitril setzt die Giftigkeit stark herab, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

TABELLE XI.

Diaethylaminomilchsäurenitriljodmethylat $CH_3CH(CN)$ — CH_3 — $N(C_2H_5)_2$ — J (in Wasser gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminomilchsäurenitriljodmethylat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
17. VIII	22,75	8,10	0,355	—
21. VIII	20	7,2	0,360	—
21. VIII	19,16	7,19	0,375	—
16. VIII	11,35	4,54	0,40	+ 10 Minuten
21. VIII	24,09	9,64	0,40	+ 10 »
15. VIII	20,90	10,45	0,50	+ 30 »
15. VIII	16,7	11,1	0,66	+ 15 »
4. VII	8,45	6,76	0,80	+ 12 »
15. VIII	15,96	12,70	0,79	+ 6 »
2. VII	9	9,00	1,00	+ ca. 15 Min.

Die tötliche Dosis des Diaethylaminomilchsäurenitriljodmethylats ist daher ca. 0.4 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Phenylaminoacetonitril.

TABELLE XII.

Phenylaminoacetonitril $CH_2(CN)(NHC_6H_5)$ (in 25 °/o Alcohol gelöst).

	Gewicht der Maus in gr.	Phenylaminoacetonitril in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
28. VI	9,30	0,46	0,05	—
27. VII	14,88	0,744	0,05	—
30. VI	9,45	0,50	0,0527	— Erholung langsam
25. VII	14,05	0,78	0,055	+ 2 Stunden 15 Minuten
25. VII	21,00	1,27	0,06	+ 2 Stunden
30. VI	14,25	1,00	0,067	+ 5 »
13. VII	9,7	0,808	0,083	+ 3 »
26. VI	14,95	2,99	0,20	+ 2 »
25. VI	9,0	3.0	0,33	+ 2 Stunden 20 Minuien
25. VI	10,75	10,75	1.00	+ 2 Stunden

Tötliche Dosis ungefähr 0,055 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Die Einführung einer Methylgruppe in den Benzolkern des Phenylaminoacetonitrils setzt die Giftigkeit herab, wie aus den folgenden Versuchen mit ortho- und metatolylaminoacetonitril zu ersehen ist.

TABELLE XIII.

Orthotolylaminoacetonitril CH_3 / $NHCH_2CN$ (Benzolring) (in ca. 3 % Alkohol gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Orthotolylaminoacetonitril in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
15. VII	13,00	1,00	0,077	—
13. VII	11,90	0,991	0,083	—
14. VII	8,7	0,79	0,091	+ zwischen 1 und 13 Stunden
14. VII	9,25	0,925	0,1	+ 8 Stunden

TABELLE XIV.

Metatolylaminoacetonitril CH_3 / $NHCH_2CN$ (Benzolring) (in ca. 3 % Alkohol gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Metatolylaminoacetonitril in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
14. VII	6,92	0,629	0,091	— Erholung langsam
18. VII	12,56	1,260	0 100	—
16. VII	9,69	0,969	0,100	+
19. VII	12,96	1,44	0,110	+ zwischen 30 und 40 Stunden
20. VII	13,19	1,55	0,118	+ 7 und 19 Stunden

Die tötliche Dosis des Orthotolylaminoacetonitrils ist daher ca. 0,091 mgr. pro 1 Gramm Tier, die der Metaverbindung 0,1 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Diaethylaminophenylessigsäurenitril.

TABELLE XV.

Diaethylaminophenylessigsäurenitril $C_6H_5CH(CN)N(C_2H_5)_2$ (in 25 o/o Alcohol gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminophenylessigsäurenitril in mgr. pro Tier	pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
3. VII	11,2	0,26	0,0232	—
2. VII	9,35	0'223	0,0238	—
4. VII	12,35	0,31	0,0251	+ zwischen 8 und 17 Stunden
3. VII	9,50	0,25	0,0263	+ 1 Stunde 15 Minuten
2. VII	9,89	0,29	0,0293	+ 5 Stunden
1. VII	10,34	0.345	0,033	+ zwischen 6 und 14 Stunden
1. VII	7.75	0,31	0,04	+ 2 Stunden
30, VI	9,45	0,47	0,049	+ 25 Minuten
28. VI	9,75	0,81	0,082	+ 5 »
28. VI	9.95	1,24	0,124	+ 5 zu 6 Minuten
28. VI	8,29	1,66	0,200	+ 5 Minuten

Tötliche Dosis des Diaethylaminophenylessigsäurenitrils 0,025 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Piperidoessigsäurenitril.

TABELLE XVI.

Piperidoessigsäurenitril $CH_2(CN)NC_5H_{10}$ (in Wasser gelöst)

	Gewicht der Maus in gr.	Piperidoessigsäurenitril in mgr. pro Tier	pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
30. VI	9,35	0,49	0,052	—
18. VIII	19,85	1,10	0,055	—
28. VI	8,3	0,48	0,058	+ 6 Stunden
25. VIII	18,85	1,131	0,06	+ zwischen 7 und 20 Stunden
26. VI	11,85	0,79	0,067	+ 55 Minuten
24. VIII	26,20	1,80	0,069	+ 15 »
26. VI	11,75	1,00	0,085	+ 1 Stunde 15 Minuten
4. IX	16,6	1,162	0,07	+ 1 » 45 »

Die tötliche Dosis des Piperidoessigsäurenitrils ist daher ungefähr 0,058 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Nitroprussidnatrium.

TABELLE XVII.

Nitroprussidnatrium Fe $(CN)_5(NO)Na_2 + 2H_2O$

	Gewicht der Maus in gr.	Nitroprussidnatrium in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
19. VIII	14,35	0,129	0,009	—
18. VIII	14,15	0,134	0.0094	—
19. VII	12,65	0,142	0,011	—
18. VIII	14,00	0,150	0.011	+ 1 Stunde 30 Minuten
18. VIII	11,90	0,140	0,012	+ 30 Minuten
22. VII	11,65	0,140	0,012	+ zwischen 3 und 4 Stunden
20. VII	13,34	0,170	0,0127	+ » 7 » 19 »
18. VII	6,92	0,156	0,023	+ 40 Minuten
18. VII	6,90	1,240	0,180	+ 5 »

Tötliche Dosis des Nitroprussidnatriums 0,012 mgr. pro 1 Gramm Tier.

Die Ergebnisse der obigen Versuche sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt, aus welcher zunächst die absolut tötlichen Dosen der verschiedenen Nitrile zu ersehen sind. In der zweiten Reihe worden diese Zahlen mit derjenigen der Blausäure = 1 verglichen. Die dritte Colonne giebt ein Bild der Giftigkeit der verschiedenen Substanzen in aequimolekularen Mengen, wobei das Molekulargewicht der Blausäure wieder = 1 gesetzt wird.

TABELLE XVIII.

		Moleculargewicht	Tötliche Dosis in mgr. pro Gramm Tier	Tötliche Dosis verglichen mit HCN = 1	Giftigkeit des Moleculs verglichen mit HCN = 1
Blausäure	HCN	27	0,005	1	1
Acetonitril	CH_3CN	41	0,7	140	92,2
Formaldehydcyanhydrin	$CH_2(OH)CN$	57	0,015	3	1,42
Chloralcyanhydrin	$CCl_3CH(OH)CN$	188,5	0,023	4,6	0,66
Benzonitril	C_6H_5CN	103	0,18	36	9,5
Benzylcyanid	$C_6H_5CH_2CN$	117	0,032	6,4	1,47
Mandelsäurenitril	$C_6H_5CH(OH)CN$	133	0,023	4,6	0,93
Diaethylaminoacetonitril hydrochlorid	$CH_2<^{CN}_{N(C_2H_5)_2HCl}$	148,5	0,031	6	1,09

		Moleculargewicht	Tötliche Dosis in mgr. pro Gramm Tier	Tötliche Dosis verglichen mit HCN = 1	Giftigkeit des Moleculs verglichen mit HCN = 1
Diaethylaminoacetonitriljodmethylat	CN / CH₂ CH₃ \ / N(C₂H₅)₂ \ J	254	0,25	50	5,31
Diaethylaminomilchsäurenitril .	CH₃CH(CN)N(C₂H₅)₂	126	0,022	4,4	0,94
Diaethylaminomilchsäurenitriljodmethylat	CN / CH₃CH CH₃ \ / N(C₂H₅)₂ \ J	266	0,4	80	8,1
Phenylaminoacetonitril . . .	CH₂(CN)NHC₆H₅	132	0,055	11	2,25
Tolylaminoacetonitril (o). . .	$C_6H_4(CH_3)NHCH_2CN(o)$	146	0,091	18,2	3,36
Tolylaminoacetonitril (m) . .		146	0,1	20,0	3,7
Diaethylaminophenylacetonitril	C₆H₅CH(CN)N(C₂H₅)₂	188	0,025	5	0,73
Piperidoacetonitril.	CH₂(CN)NC₅H₁₀	124	0,058	11,6	2,52
Nitroprussidnatrium	$Fe(CN)_5(NO)Na_2 + 2HO_2$	298	0,012	2,4	0,217

Nach den Ergebnissen der Arbeit von HEYMANS und MASOIN über die toxikologische Wirkung gewisser Dinitrile kann es kaum Zweifel geben, dass diejenigen Nitrile, gegen welche thioschwefelsaures Natrium eine antagonistische Wirkung übt (und dies ist der Fall mit den meisten Verbindungen der obigen Liste) giftig sind, weil aus ihnen Blausäure im Organismus abgespalten wird. Wenn dies der Fall ist, so entsteht sofort die Frage : wie kann die verschiedene Toxicität dieser Verbindungen (jede derselben — mit Ausnahme des Nitroprussidnatriums — kann *ein* Molekül Blausäure abspalten) erklärt werden; warum, z. B. ist das Molekül der Blausäure 92 Mal so giftig wie das des Acetonitrils und ungiftiger als das des Chloralcyanhydrins?

Die Antwort auf diese Fragen ist nicht einfach, weil es höchst wahrscheinlich ist, dass eine Anzahl von Faktoren sich in Mitwirkung befinden, so z. B. die Geschwindigkeitsgrade der Resorption und der Ausscheidung der verschiedenen Verbindungen und deren ungleiche Verteilung im Körper; der wichtigste dieser Faktoren ist aber zweifellos die relative Stabilität des Moleküls in den verschiedenen Fällen.

Die Moleküle einiger Nitrile sind so labil, dass sie fortwährend Blausäure abspalten, so dass sie einen merkbaren Blausäuregeruch haben; in andern Fällen sind die Moleküle sehr stabil und die Blausäure wird mit Schwierigkeit abgespalten. Wodurch die Spaltung der Nitrile im Körper verursacht wird, ist nicht näher bekannt, aber die Ergebnisse einiger Versuche am Harn von mit Nitrilen vergifteten Tieren und die Analogie mit andern Verbindungen machen es wahrscheinlich, dass in einigen Fällen Oxydationsprozesse eine wichtige Rolle dabei spielen; es scheint also lohnend, die obigen Verbindungen von diesem Gesichtspunkte aus zu betrachten.

ACETONITRIL.

Es wurde von LANG gefunden, dass der Harn von Hunden, denen Acetonitril dargereicht worden war, Ameisensäure (und auch Thiocyansäure) enthielt. Aus der Arbeit von POHL(1) über die Oxydation von Aethyl- und Methylalkohol im Tierkörper geht hervor, dass die Methylgruppe (wie beispielweise in Methylalkohol, Methylacetat, Methylamin) im allgemeinen langsam und unvollständig im Tierkörper oxydiert wird. Durch diese Betrachtungen wird die geringe Giftigkeit des Acetonitrils in befriedigender Weise erklärt(2) und auch die Thatsache, dass der Tod so spät nach selbst grossen Dosen erfolgt.

Das folgende Nitril der Fettsäurereihe — das Proprionitril — enthält eine im Tierkörper leicht oxydierbare Aethylgruppe und wirkt viel giftiger wie das Acetonitril.

FORMALDEHYDCYANHYDRIN.

Die im Vergleiche mit der des Acetonitrils grosse Giftigkeit des Formaldehydcyanhydrins lässt sich vielleicht dadurch erklären, dass die

(1) POHL : Arch. exper. Path. und Pharmakol. 31, p. 281.

(2) Dass in der Tat Oxydationsprozesse eine Rolle in der Giftwirkung des Acetonitrils spielen, wird auch sehr wahrscheinlich gemacht durch die später zu beschreibenden Versuche, in welchen gezeigt werden wird, dass Aethylalkohol und Traubenzucker (also Substanzen, die im Körper leicht oxydiert sind) eine antagonistische Wirkung gegen dieses Nitril besitzen.

Einführung einer Hydroxylgruppe in das Molekül verschiedener Verbindungen, deren Oxydierbarkeit im Körper erhöht. So wurde z. B. von Salkowski (1) festgestellt, dass die Einführung einer Hydroxylgruppe in den Hydrocarbonrest gewisser Aetherschwefelsäuren diese Körper im Organismus leicht oxydierbar macht; das Natriumsalz der Isaethionsäure
CH_2OH
|
CH_2—S—O—O—O—Na z. B. wurde zu Schwefelsäure oxydiert, während
CH_3
|
die Säure CH_2—S—O—O—O—Na nicht oxydiert wurde. Die Oxydierbarkeit des Tyrosins im Körper hängt wahrscheinlich von dem Vorhandensein einer Hydroxylgruppe in dieser Verbindung ab.

Durch diese Betrachtungen erscheint es sehr wahrscheinlich, dass die hohe Toxicität des Formaldehydcyanhydrins dadurch zu erklären ist, dass die Hydroxylgruppe den Formaldehydrest leicht oxydierbar macht, wodurch das Freiwerden der Blausäure erfolgt (2). Was die Dauer der Vergiftung betrifft, so steht Formaldehydcyanhydrin zwischen Blausäure und Acetonitril. Nach Dosen, mehrere Mal grösser als die einfache tötliche Dosis erfolgt der Tod erst nach zwanzig bis dreissig Minuten, während nach einer minimalen tötlichen Dosis der Tod erst in zwei bis drei Stunden eintritt.

Benzonitril.

Das Schicksal des Benzonitrils im Körper scheint nicht genau bekannt zu sein. Giocosa (3) fand weder Benzoe- noch Hippursäure im Harn von Hunden nach Darreichung von Benzonitril, während der Aetherschwefelsäuregehalt stark vermehrt war; Tatsachen, welche zeigen, dass es keine einfache Oxydation des Benzolkerns (die auch garnicht zu erwarten war) giebt, wie es mit den Fettsäureresten der Fall ist. Versuche, welche darauf deuten, dass die Toxicität des Benzonitrils nicht von der Abspaltung von Blausäure abhängt, werden später beschrieben werden.

---

(1) Virchow's Archiv, 66, p. 321; Berl. chem. Ges., IX, p. 148.

(2) Zwar ist nicht ausgeschlossen, dass die Spaltung des Nitrils zuerst auf noch unbekannte Weise geschieht und dass der Formaldehydrest dann erst nachher der Oxydation anheim fällt. Dass das Formaldehydcyanhydrin ausserhalb des Körpers leicht spaltbar ist, geht aus der Tatsache hervor dass diese Substanz gewöhnlich deutlich nach Blausäure riecht.

(3) Malys Jahresbericht, 14, p. 82, 1884.

BENZYLCYANID.

Benzylcyanid ist eine sehr giftige Substanz, die, wie aus den obenstehenden Versuchen ersichtlich, 5—6 Mal so giftig ist als das Benzonitril. Die Tatsache, die wir später erörtern werden, dass thioschwefelsaures Natrium eine antagonistische Wirkung gegen Benzylcyanid besitzt, deutet darauf hin, dass Blausäure von diesem Nitril im Körper abgespalten wird. Es scheint eine partielle Oxydation des Benzylrestes zu geben, weil Phenylacetylamidoessigsäure — $(C_6H_5CH_2CO)NHCH_2CO_2H$ — nach der Verabreichung von Benzylcyanid bei Tieren im Harn derselben gefunden wird; ob aber das Freiwerden der Blausäure als Folge dieser Oxydation zu betrachten ist, oder ob das Nitril zuerst gespalten wird und der Benzylrest erst dann oxydiert, ist unmöglich zu entscheiden.

MANDELSÄURENITRIL.

Aehnlich wie dem Benzylcyanid ergeht es wahrscheinlich dem Mandelsäurenitril im Tierkörper; vielleicht macht die Hydroxylgruppe aber die Verbindung leichter spaltbar (oxydierbar?) und so giftiger als das Benzylcyanid.

PIPERIDOESSIGSÄURENITRIL.

Es wird behauptet, dass Piperidin im Körper leicht oxydiert wird, doch ist es HILDEBRANT(1) gelungen, etwas Piperidin im Harn von vergifteten Tieren wieder zu finden. Jedenfalls scheint die Cyangruppe von Piperidoessigsäurenitril ziemlich leicht abspaltbar zu sein. Der Tod erfolgt erst nach zwei bis sechs Stunden und diese Zeit ist lang genug, um Oxydationsprozesse ablaufen zu lassen.

NITROPRUSSIDNATRIUM.

Sehr wenig ist von den Veränderungen des Nitroprussidnatriums im Organismus bekannt; dass aber Blausäure von demselben rasch abgespalten wird, geht aus den Versuchen von HERMANN(2) und CROMME(3) hervor. Wenn man die grosse Giftigkeit dieser Verbindung, dessen Molekül (4), fast

---

(1) Archiv, exp. Path. u. Pharmakol., 44.

(2) HERMANN : Pfluger's Archiv, 39. p. 419.

(3) CROMME : Dissertation, Kiel, 1891.

(4) Allerdings muss man in Betracht ziehen, dass das Nitroprussidnatrium 5 CN-Gruppen enthält.

Nach den Untersuchungen von CROMME scheinen Tauben nur 2 Moleküle Blausäure von Nitroprussidnatrium abzuspalten; da aber, Nitroprussidnatrium im Vergleiche mit Blausäure für Mäuse viel giftiger ist als für Tauben, so scheint es möglich, dass mehr Blausäure von dieser Substanz von Mäusen abgespalten wird.

fünf Mal so giftig ist als das Blausäuremolekül, mit der äusserst geringen Giftigkeit des Ferro- und Ferricyankaliums vergleicht, so scheint es, als ob die NO-Gruppe das Molekül in seiner Stabilität beeinträchtigt, vielleicht in etwa derselben Weise, in der die Stabilität des Knallquecksilbermoleküls unter dieser Gruppe leidet.

Die Aminonitrile.

Versuche werden später beschrieben werden, die darauf deuten, dass diejenigen Nitrile, die ein Aminostickstoffatom in Verbindung mit Aethylgruppen (Diaethylaminoacetonitril, Diaethylaminomilchsäurenitril) enthalten, Blausäure im Organismus abgeben — möglicherweise durch Oxydationsprozesse — während andere Nitrile, die das Stickstoffatom in Verbindung mit einer Phenylgruppe enthalten (Phenylaminoacetonitril, Tolylaminoacetonitril) Blausäure im Organismus nicht abspalten; in der Tat ist es nicht unwahrscheinlich, dass die Moleküle dieser Verbindungen als solche giftig sind, oder vielleicht sind diese Substanzen toxikologisch eher als substituierte Aniline, wie als Nitrile aufzufassen.

Die Einführung einer Methylgruppe in das Phenylaminoacetonitril, wodurch ein Tolylaminoacetonitril gebildet wird, hat einen Einfluss auf die Toxicität ähnlich demjenigen bei Einführung einer Methylgruppe in das Phenol, d. h. die Giftigkeit wird vermindert. (Tötliche Dosis des Phenylaminoacetonitrils 0,055 mgr. pro 1 Gramm Tier, die des Orthotolylaminoacetonitrils 0,091 mgr.). Die Stellung der Methylgruppe im Benzolring hat keinen grossen Einfluss auf die Toxicität; Orthotolylaminoacetonitril ist nur ein wenig giftiger als die meta-Verbindung(1).

Die Addition von Jodmethyl zu Diaethylaminoacetonitril- und Diaethylaminomilchsäurenitrilmolekülen vermindert deren Giftigkeit; Ehrlich zeigte vor mehreren Jahren, dass die Addition von Jodmethyl zu Cocain einen ähnlichen Einfluss auf die Toxicität ausübt.

Chloralcyanhydrin.

Die obigen Betrachtungen zeigen, dass in vielen Fällen der Grad der Toxicität eines Nitrils in Zusammenhang mit dem Charakter (ob leicht oxydierbar z. B.) des Restes, mit dem die CN-Gruppe in Verbindung ist,

---

(1) Bei vielen aromatischen Verbindungen hat bekanntlich die Stellung der substituirenden Gruppe einen starken Einfluss auf die Giftigkeit; so wirkt z. B. das Brenzcatechin (die Orthoverbindung) zweimal so giftig als das Resorcin (Metaverbinding). Aehnliche Verhältnisse sind von Fiquet (l. c., p. 327) für die Oxycyanzimmtsäuren festgestellt.

gebracht werden kann. Dieses Prinzip allein aber genügt nicht, die Toxicität in allen Fällen zu erklären; dadurch kann man z. B. nicht erklären, warum das Chloralcyanhydrinmolekül giftiger wirkt wie die Blausäure selbst. Man konnte vermuten, dass die Chloralgruppe, mit der die Cyangruppe in Verbindung steht, selbst giftig wirkt und dass diese Wirkung sich zu der Wirkung der abgespaltenen Blausäure summiert. Wenn man aber bedenkt, wie schwach giftig das Chloralhydrat im Vergleich mit dem Chloralcyanhydrin (1) ist, so sieht man, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass der Chloralrest irgend einen bedeutenden Einfluss auf die Giftigkeit des Chloralcyanhydrins haben kann. Ferner haben — wie einige besonders darauf gerichtete Versuche zeigten, — kleine, gleichzeitig mit dem Nitril oder kurz vorher eingespritzte Mengen Chloralhydrats keinen Einfluss auf die Toxicität von tötlichen oder nicht tötlichen Dosen der Blausäure.

Der Charakter des Restes, mit dem die CN-Gruppe verbunden ist, kann aber in anderer Weise einen bedeutenden Einfluss auf die Giftigkeit üben; er kann nämlich die Verteilung einer Substanz im Körper, und dadurch die Organe oder Gewebe, worin die Blausäure abgespalten wird, bestimmen. Die einfachste Erklärung der grossen Giftigkeit des Chloralcyanhydrins ist wahrscheinlich also folgende : der Chloralhydratrest begünstigt das Eindringen des Chloralcyanhydrins in lebenswichtige Organe (Centralnervensystem z. B.) die sehr leicht durch Blausäure geschädigt werden. Die Blausäure würde dementsprechend in grösserer Concentration in diesen Organen vorhanden sein, als nach dem Einspritzen eines Nitrils, das gleichmässiger in wichtigen und unwichtigen Organen verteilt ist,

Durch dieses Prinzip der Bedeutung der Verteilung im Körper (seit langer Zeit von EHRLICH betont, aber bis von kurzem von seiten anderer Pharmakologen sehr wenig anerkannt) lässt sich zum Teil die Tatsache erklären, dass die durch die Nitrile verursachten Vergiftungserscheinungen in einiger Beziehungen anders sind, als die der gewöhnlichen Blausäurevergiftungen (2).

---

(1) Die tötliche Dosis des Chloralhydrats für Mäuse ist ungefähr 0,7 mgr. pro 1 Gramm Tier, woraus zu ersehen ist, dass das Chloralcyanhydrin, beinahe 30 Mal so giftig wie das Chloralhydrat ist.

(2) Auf ähnliche Weise lässt sich vielleicht die äusserst starke Wirkung des Nitroglycerins auf die Blutgefässe erklären. Die Ansicht von Hay, dass die durch Nitroglycerin verursachte Dilatation der Blutgefässe auf Bildung von Nitriten in den Geweben beruht, wird vielleicht von Pharmakologen im Allgemeinen acceptiert, obgleich von

II. — Die antagonistische Wirkung einiger Schwefelverbindungen auf die Nitrile.

Rhodanverbindungen wurden von LANG im Harne von mit Acetonitril und Blausäure vergifteten Tieren gefunden. Diese Beobachtung machte es ihm wahrscheinlich, dass sich der Körper durch Umwandlung der sehr giftigen Blausäure in die — für Warmblüter — verhältnissmässig wenig giftige Schwefelverbindung, gewissermasen gegen erstere « schützt ». Von diesen Betrachtungen ausgehend, ist es LANG(1) gelungen, die antagonistische Wirkung des Natriumthiosulfats gegen Blausäure zu beweisen. HEYMANS und seine Schüler haben in einer Reihe von höchst interressanten und für die Immunitätslehre sehr wichtigen Arbeiten gezeigt, dass ein ähnlicher, aber noch grösserer Antagonismus zwischen Natriumthiosulfat und verschiedenen Nitrilen besteht; HEYMANS und MASOIN haben ferner gezeigt, dass dieser Antagonismus nicht nur in einer schützenden (prophylaktischen) sondern auch in einer heilenden (antitoxischen) Wirkung besteht.

In Folgendem bringen wir Versuche über die antagonistische Wirkung des Natriumthiosulfats gegen gewisse neue (wie auch gegen verschiedene schon bekannte) Nitrile, und ausserdem wurde auch eine Reihe von anderen Schwefelverbindungen bezüglich ihrer Wirkung den Nitrilen gegenüber untersucht.

Gift und Gegengift wurde in allen Fällen subcutan eingespritzt, und zwar das Gift unter die Rückenhaut, das Gegengift unter die Haut des Bauches. Das Gegengift wurde in den meisten Fällen kurze Zeit vor dem Gifte eingespritzt.

NATRIUMTHHIOSULFAT $Na_2S_2O_3$.

Einige darauf gerichtete Versuche zeigten, dass 8 bis 9 Milligramm des Natriumthiosulfats pro Gramm Tier einer Maus subcutan eingespritzt werden kann, ohne dass der Tod eintritt. In den nachstehenden Versuchen wurden gewöhnlich von 3 bis 6 Milligramm dieser Substanz pro Gramm Tier injiziert. Das Salz wurde in einer 10 % oder einer 1 %igen Lösung

---

MARSHALL gefunden wurde. dass, um die gleich starke Wirkung zu erzielen, 200 Mal so viel Natriumnitrit als Nitroglycerin nötig ist. Diese Resultate lassen sich sehr leicht erklären durch die Hypothese, dass der Glycerinrest des Nitroglycerins es möglich macht, dass dieses leicht in die Blutgefässwände eindringt, wodurch das Nitrit in verhältnissmässig starker Conzentration an der Stelle, wo es seine Wirkung ausübt, gebildet wird.

(1) Archiv f. exp. Path. und Pharmakol., 36.

eingespritzt und in den meisten Fällen in grossem Ueberschuss d. h. in einer viel grösseren Quantität, als zur Umwandlung des im Nitril enthaltenen Cyans zu Rhodan notwendig ist.

Blausäure und Natriumthiosulfat.

TABELLE XIX.

Tötliche Dosis der Blausäure : 0,005 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Blausäure in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
21. VIII. 10 h. 32′ 10 h. 43′	12,65	0,1054	0,0083	60	4,7	—
25. VII. 1 h. 29′ 1 h. 35′	18,75	0,17	0,009	80	4,2	—
20. VIII. 12 h. 50′ 1 h.	17,23	0,157	0,0091	70	4	+ 10 Minuten
20. VIII. 11 h. 43′ 11 h. 53′	18,3	0,215	0,012	70	3,8	+ nach einigen Minuten
26. VII. 1 h. 17′ 1 h. 28′	19,9	0,239	0,012	80	4	+ 5 Minuten

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass Natriumthiosulfat, kurze Zeit vorher injiziert, gegen die 1,8 fache tötliche Dosis der Blausäure schützt.

Acetonitril und Natriumthiosulfat.

TABELLE XX.

Tötliche Dosis des Acetonitrils : 0,7 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Acetonitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
13. IX. 11 h. 2′ 11 h. 12′	20,54	26,67	1,25	61,6	3	—
12. IX. 12 h. 29′ 12 h. 39′	21,78	32,67	1,5	65,3	3	+ während der Nacht
6. IX. 11 h. 46′ 12 h. 6′	27,1	54,2	2	108,4	4	+ während der Nacht
21. IX. 3 h. 49′ 3 h. 59′	16,28	22,79	1,4	48,8	3	—

Natriumthiosulfat schützt das Tier also gegen die doppelte tötliche Dosis des Acetonitrils.

Formaldehydcyanhydrin und Natriumthiosulfat.

TABELLE XXI.

Tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrin : 0,015 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Formaldehydcyanhydrin in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
5. IX. 12 h. 12′ 12 h. 22′	15,05	3,91	0,26	60,2	4	—
7. IX. 11 h. 47′ 11 h. 57′	18,7	5,423	0,29	74,8	4	—
7. IX. 7 h. 8′ 7 h. 10′	21,25	6,8	0,32	85,0	4	+ während der Nacht
25. VII. 1 h. 10′ 1 h. 20′	19,58	6,53	0,33	80	ca. 4	+ 5 Stunden

Natriumthiosulfat in Dosen von 4 bis 5 Milligramm pro Gramm Tier schützt also das Tier gegen die 19 fache tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins. In den folgenden Versuchen wurden kleinere Dosen des Natriumthiosulfats injiziert. Die Resultate zeigten, dass ein grosser Ueberschuss des Thiosulfats einen günstigen Einfluss auf die Wirkung dieses Salzes gegen das Nitril ausübt.

TABELLE XXII.

	Gewicht der Maus in gr.	Formaldehydcyanhydrin in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
26. VII. 1 h. 16′ 1 h. 21′	18,5	0,925	0,05	4,1	0,221	—
25. VII. 4 h. 4 h. 10′	21,6	1,08	0,05	2,4	0,11	+ 2 Stunden
18. VIII. 5 h. 52′ 6 h. 2′	16,6	1,1	0,066	4,7	0,283	+ in ca. 1 Stunde

In den folgenden Versuchen wurde das Natriumthiosulfat erst nach dem Formaldehydcyanhydrin injiziert; die Resultate zeigen, dass die Tiere am Leben blieben nach Einspritzen der 13 fachen tötlichen Dosis des Nitrils, wenn die Schwefelverbindung kurz nachher injiziert war.

Formaldehydcyanhydrin und Natriumthiosulfat.

Tabelle XXIII.

Tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins : 0,015 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Formaldehydcyanhydrin in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
7. IX. 11 h. 59′ 12 h. 4′	21,03	3,15	0,15	84,1	4	—
8. IX. 12 h. 33′ 12 h. 38′	15,15	3,03	0,2	60,6	4	—
7. IX. 7 h. 9′ 7 h. 14′	13,65	3,42	0,25	54,6	4	+ während der Nacht
18. VIII. 12 h. 45′ 12 h. 50′	16,5	0,82	0,049	4,7	0,28	+ ca. 1 Stunde
15. VIII. 12 h. 11′ 12 h. 16′	19,86	1,99	0,1	7	0,35	+ 1 Stunde 45 Minuten

Chloralcyanhydrin und Natriumthiosulfat.

Tabelle XXIV.

Tötliche Dosis des Chloralcyanhydrins : ca. 0,023 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Chloralcyanhydrin in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
31. VII. 12 h. 24′ 12 h. 37′	25,35	1,41	0,055	50	2	—
26. VIII. 11 h. 30′ 11 h. 40′	14	0,875	0,063	60	4,3	—
29. VIII. 11 h. 37′ 11 h. 47′	13,75	0,98	0,071	60	4,3	+ 5 Minuten
28. VIII. 11 h. 56′ 12 h. 6′	11,12	0,93	0,083	50	4,5	+ 5 Minuten

Durch das Natriumthiosulfat kann also das Tier gegen mindestens die 2,7 fache tötliche Dosis des Chloralcyanhydrins geschützt werden.

Benzonitril und Natriumthiosulfat.

Gegen Benzonitril übt das Natriumthiosulfat keine schützende Wirkung auf.

Benzylcyanid und Natriumthiosulfat.

TABELLE XXV.

Tötliche Dosis des Benzylcyanids : 0,032 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Benzylcyanid in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
11. IX. 12 h. 55' 1 h.	12,75	0,829	0,065	3,64	0,286	+ ca. 8 Stunden
7. IX. 6 h. 34' 5 h. 53'	23,55	1,649	0,07	6.64	0,286	+ währrend der Nacht
6. VIII. 11 h. 50' 12 h.	20,65	1,59	0,077	60	2,9	—
6. VIII. 5 h. 37' 5 h. 51'	12,87	1,07	0,083	60	4,6	—
3. VIII. 11 h. 12' 11 h. 22'	21,35	1,78	0,083	60	2,86	+ zwischen 3 und 18 St.
10. IX. 11 h. 44' 11 h. 54'	12,15	1,094	0,09	48,6	4	+ 5 1/2 Stunden

Durch Natriumthiosulfat wird also das Tier gegen die 2,6 fache tötliche Dosis des Benzylcyanids geschützt. Diese Wirkung wird durch einen grossen Ueberschuss der Schwefelverbindung begünstigt.

Mandelsäurenitril und Natriumthiosulfat.

TABELLE XXVI.

Tötliche Dosis des Mandelsäurenitrils : 0,028 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Mandelsäurenitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
26. VII. 1 h. 19' 1 h. 25'	19,35	1,16	0,059	80	4,1	—
11. IX. 1 h. 1 h. 10'	11,78	0,766	0,065	47,1	4	—
10. VIII. 5 h. 17' 5 h. 27'	12,14	1,01	0,083	60	5	+ 2 1/2 Stunden
23. VII. 4 h. 10' 4 h. 16'	12,1	1,09	0,09	60	5	+ während der Nacht

Das Thiosulfat schützt das Tier gegen mindestens die 2,8 fache tötliche Dosis des Mandelsäurenitrils.

DIAETHYLAMINOACETONITRIL UND NATRIUMTHIOSULFAT

TABELLE XXVII.

Tötliche Dosis des Diaethylaminoacetonitrils HCl : 0.08 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Salzsaures Diaethylaminoacetonitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
29. VII.	11,38					
11 h. 13'				3,25	0,286	—
11 h. 20'		1,14	0,1			
9. VII.	12,85					
11 h. 30'				25	1,9	—
11 h. 35'		1,61	0,125			
29. VII.	18,5					
12 h. 59'				5,3	0,287	+ zwischen 30 Min. u. 2 St.
1 h. 10'		2,3	0,125			
8. VII.	13,6					
4 h. 8'				15	1,1	+ zwischen 3 und 15 St.
4 h. 10'		2,7	0,2			
10. VII.	9,1					
3 h. 50'				60 } 75		
3 h. 55'		2,27	0,248		8,2	+ zwischen 3 und 15 St.
5 h. 15'				15 }		
14. IX.	15,32					
11 h. 14'				61,28	4	—
11 h. 24'		2,3	0.15			

Durch das Thiosulfat wird das Tier gegen mindestens die 5 fache tötliche Dosis des salzsauren Diaethylaminoacetonitrils geschützt. Gegen das *Diaethylaminoacetonitriljodmethylat* übt das Natriumthiosulfat gar keine schützende Wirkung aus; der Tod wird hierdurch auch nicht hinausgezogen. Auf der andern Seite wird die Giftigkeit des Nitrils durch das Thiosulfat nicht erhöht.

Diaethylaminomilchsäurenitril und Natriumthiosulfat.

TABELLE XXVIII.

Tötliche Dosis des Diaethylaminolactonitrils : 0,022 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminolactonitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
22. VII. 5 h. 49' 5 h. 53'	13,9	1,39	0,10	60	4,3	—
5. IX. 11 h. 22' 11 h. 35'	20,64	3,096	0,15	82,6	4	—
7. IX. 11 h. 42' 11 h. 52'	15,5	2,7	0,175	62	4	+ ca. 30 Stunden
23. VII. 12 h. 26' 12 h. 38'	10,49	2,1	0,2	60	5,7	+ zwischen 6 und 18 St.
8. VII. 4 h. 24' 4 h. 38'	9,5	3,5	0,367	15	1,58	+ 5 Minuten

Das Thiosulfat schützt das Tier also gegen mindestens die 6,8 fache Dosis des Diaethylaminomilchsäurenitrils.

Gegen die *Jodmethylverbindung* des *Diaethylaminomilchsäurenitrils* wirkt das Natriumthiosulfat ebenso wenig wie gegen das Diaethylaminoacetonitriljodmethylat.

Natriumthiosulfat übt auch keine Wirkung gegen das Phenylaminoacetonitril und die Tolylaminoacetonitrile aus; gegen das Diaethylaminophenylacetonitril aber hat es eine schwach schützende Wirkung, wie aus den folgenden Versuchen zu ersehen ist :

Diaethylaminophenylacetonitril und Natriumthiosulfat.

TABELLE XXIX.

Tötliche Dosis des Diaethylaminophenylacetonitrils : 0,025 mgr. pro Gramm Tier

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminophenylacetonitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
11. IX. 12 h. 57' 1 h. 7'	13,6	0,41	0,03	3,89	0,286	—
11. IX. 7 h. 15' 7 h. 25'	9,5	0,333	0,035	2,72	0,286	+ während der Nacht
28. VIII. 11 h. 58' 12 h. 8'	12,7	0,457	0,036	60	4,7	—

TABELLE XXIX *(Fortsetzung)*.

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminophenylacetonitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
15. VIII.	20,1					
1 h. 6'				5,74	0,285	—
1 h. 16'		0,76	0,037			
26. VIII.	28,6					
4 h. 49'				80	2,8	+ während der Nacht
4 h. 59'		1,144	0,04			
1. VIII.	14,88					
10 h. 58'				4,25	0,283	+ 5 Stunden 45 Minuten
11 h. 5'		0,744	0,05			
2. VIII.	18,1					
10 h. 45'				60	3,3	+ zwischen 3 und 20 St.
10 h. 50'		0,91	0,05			
1. VIII.	9,18					
12 h. 15'				25	2,7	+ 3 St. 45 Min.
12 h. 20'		0,656	0,071			

Die schützende Wirkung des Thiosulfats gegen das Phenylaminoacetonitril ist also keine grosse und es gab fast keinen Unterschied zwischen den Wirkungen kleiner und grosser Gaben; in beiden Fällen schützt die Schwefelverbinpung gegen nur ungefähr die 1,4 fache tötliche Dosis des Nitrils.

PIPERIDOESSIGSÄURENITIL UND NATRIUMTHIOSULFAT

TABELLE XXX.

Tötliche Dosis des Piperidoacetonitrils : 0,058 mgr. pro Gr. Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Piperidoacetonitril in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
8. VII.	11,05					
12 h.				15	1,33	—
12 h. 5'		1,11	0,1			
29. VII.	19,8					
10 h. 10'				5,66	0,283	—
10 h. 16'		1,98	0,1			
14. VII.	12,1					
3 h. 58'				30	2,5	
4 h. 5'		1,61	0,133			+ während der Nacht
4 h. 50'				40	3,3	
9. VII.	9,2					
3 h. 43'				60	6,6	+ während der Nacht
3 h. 49'		1,8	0,199			

Das Thiosulfat schützt das Tier also gegen die 1,7 fache tötliche Dosis des Piperidoessigsäurenitrils; eine kleine Gabe des Thiosulfats hat eine ebenso starke Wirkung wie eine grosse.

NITROPRUSSIDNATRIUM UND NATIUMTHIOSULFAT.

TABELLE XXXI.

Tötliche Dosis des Nitroprussidnatriums : 0,012 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Nitroprussidnatrium in mgr.		Natriumthiosulfat in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
25. VII.	18,5					
4 h. 45′				60	3,2	—
4 h. 53′		0,302	0,0163			
22. VII.	10,08					
12 h. 32′				50	5,0	+ während der Nacht
12 h. 36′		0,182	0,0181			
20. VII.	15,68					
11 h. 27′				40	2,55	
11 h. 39′		0,352	0,022			+ während der Nacht
5 h. 20′				40	2,55	
19. VII.	13,9					
10 h. 40′				60	4,4	+ 23 St. 30 Min.
10 h. 50′		0,313	0,0223			
5. IX.	15,15					
11 h. 19′				60,60	4	—
11 h. 32′		0,268	0,0177			
27. VII.	20,7					
1 h. 7′				5,9	0,285	—
1 h. 14′		0,34	0,0164			
30. VII.	19,5					
11 h. 54′				5,57	0,285	—
12 h. 5′		0,35	0,0177			
11. VIII.	17,9					
5 h. 19′				5,1	0,285	+ 35 Minuten
5 h. 29′		0,398	0,022			

Das Thiosulfat schützt das Tier gegen ungefähr die 1,47 fache tötliche Dosis des Nitroprussidnatriums. Bemerkenswert ist, dass kleine Gaben des Thiosulfats eine ebenso starke Schutzwirkung haben wie grosse, doch ist es auffallend, dass der Tod, durch grosse Dosis sehr erheblich, bis zu vielen Stunden verzögert wird.

THIALDIN

$$\left.\begin{matrix} CH_3CHS \\ | \\ NH \\ | \\ CH_3CHS \end{matrix}\right\rangle CH,CH_3$$

Das Thialdin wurde zuweilen als solches (in Alcohol oder Aceton gelöst), zuweilen als salzsaures Thialdin angewandt.

THIALDIN IN ALKOHOLISCHER LÖSUNG.

Das Thialdin wurde in einer 1 %igen Lösung in 20 % Alkohol injiziert. Vorversuche zeigten, dass ungefähr 0,25 Milligramm des

Thialdins (in 0,025 c.c. 20 %igen Alkohols gelöst) pro Gramm Tier die tötliche Dosis für Mäuse ist. In den folgenden Versuchen wurden gewöhnlich 0,14 Milligramm Thialdin pro Gramm Tier eingespritzt, und zwar in 0,014 c.c. einer 20 %igen Alkohollösung. Da Alkohol selbst eine antagonistische Wirkung gegen gewisse Nitrile hat, so wurde Controllversuche gemacht, in welchen die Wirkung gleicher Mengen Alkohols geprüft wurde. Auch wurden solche Controllversuche vorgenommen, in denen das Thialdin in Aceton gelöst war.

BLAUSÄURE UND THIALDIN.

TABELLE XXXII.

Tötliche Dosis der Blausäure : 0,005 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Blausäure in mgr.		Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
19. IX. 12 h. 59' 1 h. 9'	13,94	0,153	0,011	2	0,14	—
18. IX. 7 h. 7' 7 h. 17'	19,4	0,233	0,012	2,8	0,14	—
19. IX. 12 h. 34' 12 h. 44'	15,83	0,2058	0,013	2,2	0,14	+ ca. 10 Minuten
19. IX. 12 h. 4' 12 h. 15'	16,81	0,235	0,014	2,4	0,14	+ 10—15 Minuten

Die alkoholische Lösung des Thialdins schützt das Tier also gegen die 2,4 fache tötliche Dosis der Blausäure. Genau dieselben Resultate zeigt eine andere Reihe von Versuchen, in welchen das Thialdin in 15 %igem Aceton statt in Alkohol, gelöst war. Noch andere Versuche zeigten, dass der Alkohol keine schützende Wirkung gegen Blausäure ausübt.

Gegen das Acetonitril hat Thialdin in alkoholischer Lösung nur eine geringere Wirkung, die auch (wie später gezeigt werden wird) durch den Alkohol erklärt werden kann.

FORMALDEHYDCYANHYDRIN UND THIALDIN.

TABELLE XXXIII.

Tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins : 0,015 mgr pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Formaldehydcyanhydrin in mgr.		Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
23. VII. 12 h. 46' 12 h. 54'	9	0,3	0,033	1,00	0,11	—
16. VIII. 5 h. 22' 5 h. 32'	17,35	0,7	0,04	2,84	0,16	—
25. VIII. 12 h. 15' 12 h. 25'	21,95	0,9878	0,045	2,41	0,11	+ 1 Stunde 30 Minuten
22. VII. 11 h. 52' 12 h. 07'	13,06	0,653	0,05	1,46	0,11	+ zwischen 7 und 18 St.
16. VIII. 10 h. 52' 11 h. 02'	20,85	1,04	0,05	2,93	0,14	+ zwischen 3 und 14 St.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die alkoholische Lösung von Thialdin das Tier gegen die 2,6 fache tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins schützt. Aus den folgenden Versuchen ist aber zu ersehen, dass dem Alkohol allein in gleich grossen Gaben eine ebenso starke Wirkung zukommt.

FORMALDEHYDCYANHYDRIN UND ALKOHOL.

TABELLE XXXIV.

Tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins : 0,015 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Formaldehydcyanhydrin in mgr.		Alkohol 20 °/o in c.c.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
3. IX. 6 h. 07' 6 h. 17'	20,64	0,826	0,04	0,289	0,014	—
4. IX. 12 h. 26' 2 h. 36'	15,66	0,673	0,043	0,219	0,014	—
30, VIII. 1 h. 07' 1 h. 17'	13,94	0,627	0,045	0,195	0,014	+
5. IX 1 h. 23' 1 h. 33'	11,7	0,538	0,046	0,164	0,014	+ ca. 3 Stunden

In einer andern Reihe von Versuchen wurde das Thialdin in 15 %igem Aceton gelöst, dadurch das Tier gegen die 3.3 fache tötliche Dosis des Nitrils geschützt. Das Aceton allein hatte keine Gegenwirkung.

Aus den obigen Versuchen geht hervor, dass Thialdin, ebenso wie Alkohol eine Wirkung gegen das Formaldehydcyanhydrin ausübt. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass es keine Summation der Wirkung der beiden Substanzen gab; d h. die Wirkung der alkoholischen Lösung des Thialdins war nicht stärker als die der in Aceton gelösten Substanz obgleich dem Alkohol allein eine ziemlich starke Gegenwirkung zukommt.

MANDELSÄURENITRIL UND THIALDIN.

TABELLE XXXV.

Tötliche Dosis des Mandelsäurenitrils : 0,023 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Mandelsäurenitril in mgr.		Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
22. VIII.	16,98					
4 h. 38′				2,42	0,14	—
4 h. 48′		0,94	0,055			
10. VIII.	10,69					
4 h. 42′				1,53	0,14	+ 2 Stunden
4 h. 52′		0,71	0,066			
23. VII.	12,47					
4 h. 09′				1,39	0,11	+ 10 Minuten
4 h. 14′		1,127	0,09			
25. VIII.	21,00					
12 h. 16′				2,31	0,11	+ 1 Stunde 30 Minuten
12 h. 26′		1,26	0,06			
26. VIII.	16,28					
1 h. 20′				2,28	0,14	—
1 h. 30′		0,895	0,055			

Die alkoholische Lösung des Thialdins schützt gegen die 2,4 fache tötliche Dosis des Mandelsäurenitrils; eine Lösung von Thialdin in Aceton hatte eine ebenso starke Wirkung. Alkohol allein in den der Thialdinlösung korrespondierenden Gaben war ohne Wirkung.

DIAETHYLAMINOACETONITRIL-UND DIAETHYLAMINOMILCHSÄURENITRILJODMETHYLAT.

Die Ergebnisse der Versuche mit diesen Verbindungen und mit in Aceton und in Alkohol gelöstem Thialdin, ferner mit Alkohol, Methylalkohol und Aceton sind aus der folgenden kleinen Tabelle zu ersehen. Die Zahlen zeigen, wie viel tötliche Dosen entgiftet wurden.

TABELLE XXXVI.

		Thialdin in Alkohol (20 o/o)	Alkohol (20 %) 0,014 c.c. pro Gr. Tier	Thialdin in Aceton (15 o/o)	Aceton (15 %) 0,014 c.c. pro Gr. Tier	Methylalkohol (20 o/o)
Diaethylaminoacetonitril-jodmethylat	CN / CH_2 CH_3 \ $N(C_2H_3)_2$ | I	1,8	1,4	1,2	1,4	1,3
Diaethylaminolactonitril-jodmethylat	CN / CH_3CH CH_3 \ $N(C_2H_5)_2$ \ I	2,5	1,7	1,7	1,5	1,5

Aus diesen Versuchen scheint hervorzugehen, dass die geringfügige Wirkung der alkoholischen Lösung des Thialdins gegen die Jodmethylverbindungen teils dem Alkohol, teils dem Thialdin zuzuschreiben ist.

Piperidoessigsäurenitril und Thialdin

TABELLE XXXVII.

Tötliche Dosis des Piperidoacetonitrils : 0,058 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Piperidoacetonitril in mgr. pro Tier	Piperidoacetonitril in mgr. pro Gr. Tier	Thialdin in mgr. pro Tier	Thialdin in mgr. pro Gr. Tier	— blieb am Leben + starb
29. VII.	19,35					
11 h. 07'				2,76	0,14	—
11 h. 16'		3,23	0,167			
26. VIII.	21,28					
12 h. 31'				3,08	0,14	—
12 h. 41'		3,83	0,18			
26. VII.	20,1					
10 h. 12'				2,87	0,14	+ zwischen 3 St. 30 Min. und 20 Stunden
10 h. 19'		4,03	0,2			
28. VIII.	15,16					
1 h. 17'				2,16	0,14	+ 4 Stunden 30 Minuten
1 h. 27'		3,184	0,21			

Die alkoholische Lösung des Thialdins schützt also gegen die 3,1 fache tötliche Dosis des Piperidoessigsäurenitrils. Alkohol allein in den der Thialdinlösung korrespondirenden Gaben schützt gegen die 1,4 fache tötliche Dosis des Nitrils, wie aus den folgenden Versuchen zu ersehen ist.

PIPERIDOACETONITRIL UND ALKOHOL.

TABELLE XXXVIII.

Tötliche Dosis des Piperidoacetonitrils : 0,058 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Piperidoacetonitril in mgr.		Alkohol 20 °/₀ in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
31. VIII.	16,48					
12 h. 43′				0,231	0,014	—
12 h. 53′		1,154	0,07			
1. IX.	15,66					
12 h. 12′				0,219	0,014	—
12 h. 22′		1,253	0,08			
3. IX.	15,15					
6 h. 05′				0,212	0,014	+ 1 Stunde 10 Minuten
6 h. 15′		1,35	0,09			
3. IX	16,55					
4 h. 24′				0,232	0,014	+ 1 Stunde 15 Minuten
4 h. 34′		1,655	0.10			

In einer andern Reihe von Versuchen wurde das Thialdin in Aceton gelöst; es wurden die Tiere gegen ungefähr die doppelte tötliche Dosis des Nitrils geschützt. Aus diesen verschiedenen Versuchen scheint sich also eine Summation der Wirkung des Thialdins und des Alkohols zu ergeben, wenn ersteres in letzterem gelöst ist.

Die Resultate der Versuche mit Thialdin und andern Nitrilen sind in Tabelle XLVII gegeben.

SALZSAURES THIALDIN.

Eine andere Reihe von Versuchen wurde mit salzsaurem Thialdin angestellt; durch den Gebrauch dieses Salzes (welches in Wasser leicht löslich ist) vermeidet man die störende Wirkung des Alkohols, die sich bei Anwendung von Thialdin selbst geltend macht.

Was die Giftigkeit des salzsauren Thialdins im Vergleiche mit der des in Alkohol gelösten Thialdins betrifft, so erwies sich das erstere als etwas weniger giftig als das letztere, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

TABELLE XXXIX.

	Gewicht der Maus in gr.	Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gramm Tier	
7. XI	14,74	5,9	0,4	—
28. X	15,04	6	0,4	—
9. XI	13,9	6,26	0,45	—
29. X	15,01	7,25	0,5	nach 46 Stunden
31. X	14,3	7,58	0,53	» 1 bis 19 Stunden
26. XI	14,1	8,46	0,6	» 1 bis 2 Stunden

Obgleich die tötliche Dosis des salzauren Thialdins ziemlich gross ist (0,5 Milligramm pro Gramm Tier) verursachen doch kleine Gaben (0,1 Milligramm z. B.) schwere Symptome, die jedoch von kurzer Dauer sind.

In den folgenden Versuchen wurde das salzsaure Thialdin in verschiedenen Mengen, und zwar in Quantitäten von 0,1 bis 0,4 mgr. pro Gramm Tier subcutan injiziert.

Salzsaures Thialdin hat eine antagonistische Wirkung gegen dieselben Nitrile, gegen welche Thialdin in alkoholischer Lösung eine eben solche Wirkung hat, und im allgemeinen ist die Wirkung der beiden Substanzen ungefähr gleich stark; in einigen Fällen ist aber die Wirkung des salzsauren Thialdins grösser als die des Thialdins, welches sich leicht dadurch erklären lässt, dass grössere Mengen des ersteren injiciert werden können.

Die interessanteste Tatsache, die aus den Versuchen mit salzsaurem Thialdin hervorgeht, betrifft den Einfluss, welchen die Grösse der Gabe desselben auf die Wirkung den Nitrilen gegenüber ausübt; die Versuche lassen sich von diesem Standpunkte aus in einzelne Gruppen einteilen.

Die erste dieser Gruppen enthält diejenigen Fälle, in welchen eine grosse Gabe des salzsauren Thialdins eine stärkere Wirkung den Nitrilen gegenüber hat, als eine kleine Gabe; die Versuche mit Diaethylaminomilchsäurenitril können als Beispiel angeführt werden.

Diaethylaminomilchsäurenitril und salzsaures Thialdin

TABELLE XL.

Tötliche Dosis des Diaethylaminomilchsäurenitril : 0,022 mgr. pro Gramm Tier.
» » » salzsaures Thialdins : 0,5 » » » »

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminomilchsäurenitril in mgr.		Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
12. XI. 4 h. 54′ 4 h. 59′	13,1	1,31	0,1	2,62	0,2	—
15. XI. 10 h. 48′ 10 h. 53′	13,38	1,6	0,12	2,67	0,2	+ 1/2—18 Stunden
13. XI. 5 h. 48′ 5 h. 51′	15,05	1,96	0,13	3	0,2	+ 1/4—10 Stunden
4. XI. 1 h. 09′ 1 h. 17′	17,05	1,36	0,08	6,8	0,4	—
4. XI. 6 h. 26′ 6 h. 31′	14,8	2,07	0,14	5,92	0,4	—

TABELLE XL *(Fortsetzung)*.

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylaminomilchsäurenitril in mgr. pro Tier	pro Gr. Tier	Salzsaures Thialdin in mgr. pro Tier	pro Gr. Tier	— blieb am Leben + starb
15. XI. 10 h. 47′ 10 h. 54′	13,65	2,18	0,16	5,46	0,4	+ 1/2—18 Stunden
25. XI. 5 h. 16′ 5 h. 21′	14,87	1,49	0,1	8,92	0,6	—
26. XI. 12 h. 52′ 12 h. 57′	15,47	1,86	0,12	9,28	0,6	—
25. XI. 5 h. 17′ 5 h. 22′	14,4	2,02	0,14	8,64	0,6	+ 1/2—10 Stunden
26. XI. 12 h. 50′ 12 h. 55′	13,75	1,1	0,08	9,63	0,7	+ 3—15 Stunden
26. XI. 12 h. 49′ 12 h. 54′	14,8	1,48	0,1	10,36	0,7	+ 3—15 Stunden
8. XII. 1 h. 19′ 1 h. 22′	12,65	1,64	0,13	8,85	0,7	+ 1/2—3 Stunden

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass eine Gabe von 0,4 mgr. des salzsauren Thialdins pro Gramm Tier gegen die 6,4 fache tötliche Dosis des Nitrils schützt, während eine Gabe von 0,2 mgr. pro Gramm Tier gegen nur 4,5 Mal der tötlichen Dosis eine solche Wirkung hat. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass eine tötliche Dosis des salzsauren Thialdins durch das Diaethylaminomilchsäurenitril entgiftet wird; diese Wirkung ist allerdings eine schwache. Die Verhältnisse mit Formaldehydcyanhydrin sind ähnliche. Bei Diathylaminoacetonitril war die Grösse der Gabe des salzsauren Thialdins (zwischen 0,14 und 0,4 mgr. pro Gramm Tier) ohne Einfluss auf die antagonistische Wirkung; eine kleine Gabe hatte eine ebenso starke Wirkung wie eine grosse.

In der zweiten Gruppe von Versuchen hatten kleine Gaben des salzsauren Thialdins eine stärkere antogonistische Wirkung den Nitrilen gegenüber, als grosse, wie aus den folgenden Versuchen mit Chloralcyanhydrin zu ersehen ist.

Chloralcyanhydrin und salzsaures Thialdin.

TABELLE XLI.

Tötliche Dosis des Chloralcyanhydrins : 0,023 mgr. pro Gramm Tier
» » » salzsauren Thialdins : 0,5 » » » »

	Gewicht der Maus in gr.	Chloralcyanhydrin in mgr.		Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
7. XI.	22,3					
1 h. 45′				3,12	0,14	—
1 h. 50′		0,89	0,04			
7. XI.	16,84					
6 h. 31′				3,28	0,2	—
6 h. 36′		0,98	0,06			
11. XI.	17,26					
10 h. 46′				3,45	0,2	+ 1/2—18 Stunden
10 h. 51′		1,38	0,08			
6. XI.	12,66					
12 h. 18′				5,1	0,4	—
13 h. 23′		0,38	0,03			
3. XI.	16,35					
6 h. 11′				6,54	0,4	+ 24—34 Stunden
6 h. 30′		0,65	0,04			
3. XI.	14,9					
1 h. 16′				5,96	0,4	+ 1/2—4 Stunden
1 h. 21′		0,80	0,06			

Salzsaures Thialdin in Gaben von 0,2 mgr. pro Gramm Tier schützt dasselbe also gegen die 2,6 fache tötliche Dosis des Chloralcyanhydrins, während Gaben von 0,4 mgr. das Tier gegen nur die 1,3 fache tötliche Dosis schützt.

Gegen Diaethylaminophenylessigsäurenitril haben kleine Gaben des salzsauren Thialdins eine antagonistische Wirkung. Im Gegensatz dazu sind grosse Dosen nicht nur ohne Schutzwirkung, sondern es tritt sogar eine Summation der Giftwirkung ein, indem Tiere bei gleichzeitiger Verabreichung von salzsaurem Thialdin an sonst nicht tötlichen Dosen des Nitrils zu Grunde gehen wie aus den folgenden Versuchen zu ersehen ist.

Diaethylaminophenylessigsäurenitril und salzsaures Thialdin.

TABELLE XLII.

Tötliche Dosis des Diaethylaminophenylessigsäurenitril : 0,025 mgr. pro Gramm Tier.
» » » salzsauren Thialdins : 0,5 » » » »

	Gewicht der Maus in gr.	Diaethylamino-phenolessigsäurenitril in mgr.		Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
11. XI.	15,05					
5 h. 42′				3	0,2	—
5 h. 47′		0,3	0,02			
13. XI.	17,55					
5 h. 44′				3,5	0,2	—
5 h. 49′		0,53	0,03			
15. XI.	15,2					
10 h. 30′				3	0,2	—
10 h. 35′		0,61	0,04			
16. XI.	13,2					
12 h. 8′				2,6	0,2	+ 1/2—15 Stunden
12 h. 13′		0,66	0,05			
25. XI.	19,7					
5 h. 13′				7,88	0,4	—
5 h. 18′		0,197	0,01			
12. XI.	9,19					
4 h. 56′				3,87	0,4	+ 1—13 Stunden
5 h. 1′		0,184	0,02			
4. XI.	15,3					
12 h. 58′				6,1	0,4	+ 8—18 Stunden
1 h. 4′		0,46	0,03			

Das Tier wird also gegen die 1,6 fache tötliche Dosis des Diaethylaminophenylessigsäurenitrils durch 0,2 mgr. des salzsauren Thialdins pro Gramm geschützt, obgleich der Tod nach dem Einspritzen von 0,4 mgr. des Thialdins und einer sonst nicht tötlichen Gabe des Nitrils erfolgte.

Gegen andere Nitrile haben weder kleine noch grosse Gaben des salzsauren Thialdins eine antagonistische Wirkung; vielmehr scheint es hier immer eine Summation der toxischen Wirkung der beiden Substanzen zu geben. Dies ist z. B. der Fall bei salzsaurem Thialdin und den Tolylaminoacetonitrilen. Gegen Benzonitril hat das salzsaure Thialdin nicht nur keine antagonistische Wirkung, sondern es scheint mehr als eine einfache Summation der Wirkung der beiden Gifte zu geben, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

Benzonitril und salzsaures Thialdin.

TABELLE XLIII.

Tötliche Dosis des Benzonitrils : 0,18 mgr. pro Gramm Tier.
» » » salzsauren Thialdins : 0,5 » » » »

	Gewicht der Maus in gr.	Benzonitril in mgr.		Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
10. XI. 11 h. 40' 11 h. 45'	14,85	1,49	0,1	1,49	0,1	—
11. XI. 12 h. 12' 12 h. 17'	15,2	1,98	0,13	1,52	0,1	—
12. XI. 5 h. 58' 6 h. 03'	16,1	2,74	0,17	1,61	0,1	+ 1/2—10 Stunden
10. XI. 11 h. 41' 11 h. 46'	13,3	0,4	0,03	2,66	0,2	—
9. XI. 4 h. 13' 4 h. 20'	17,85	0,71	0,04	3,57	0,2	+ 24—32 Stunden
11. XI. 12 h. 13' 12 h. 18'	17,66	0,88	0,05	3,5	0,2	—
9. XI. 1 h. 38' 1 h. 42'	15,52	0,9	0,06	3,1	0,2	+ ca. 5 Stunden
9. XI. 1 h. 36' 1 h. 41'	12,19	0,97	0,08	2,4	0,2	+ ca. 5 Stunden
7. XI. 1 h. 43' 1 h. 48'	20,2	2,83	0,14	4	0,2	+ 6—16 Stunden
7. XI. 1 h. 42' 1 h. 47'	20,15	1,61	0,08	6	0,3	+ 6—16 Stunden
6. XI. 1 h. 40' 1 h. 45'	14,95	1,5	0,1	4,49	0,3	+ 26—28 Stunden
6. XI. 12 h. 20' 12 h. 25'	12,07	0,97	0,08	4,83	0,4	+ 7—17 Stunden
6. XI. 12 h. 21' 12 h. 26'	11,85	1,19	0,1	4,74	0,4	+ 1 Stunde
4. XI. 6 h. 29' 6 h. 34'	14,85	2,1	0,14	5,9	0,4	+ 1/2—10 Stunden

TABELLE XLIII *(Fortsetzung)*.

	Gewicht der Maus in gr.	Benzonitril in mgr.		Salzsaures Thialdin in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
4. XI.	14,9					
6 h. 28′				6	0,4	+ 1/2—10 Stunden
6 h. 33′		2,53	0,17			
4. XI.	14,8					
12 h. 39′				5,9	0,4	+ 7 Stunden
12 h. 44′		2,96	0,2			
8. XI.	13,65					
1 h. 18′				5,46	0,4	+ 7 Stunden
1 h. 22′		8,4	0,25			

In einigen der obigen Versuche sterben also die Tiere an 2/5 der tötlichen Gabe des salzsauren Thialdins plus ungefähr 1/3 der tötlichen Gabe des Benzonitrils.

CARBOTHIALDIN $C_5H_{10}N_2S_2$.

Das Carbothialdin wurde in verdünnter Schwefelsäure gelöst; die Lösung kurz vor der Injection mit Natronlauge neutralisiert.

Die tötliche Dosis des Carbothialdins ist, wie einige Vorversuche zeigten, für Mäuse ungefähr 0,5 mgr. pro Gramm Tier; in den Versuchen mit den Nitrilen wurde das Carbothialdin in Quantitäten von 0,25 mgr. pro Gramm Tier injiziert.

Die Ergebnisse der Versuche mit Carbothialdin und den Nitrilen sind aus der Tabelle XLVII zu ersehen; es geht aus diesen Versuchen hervor, dass die antagonistische Wirkung des Carbothialdins den Nitrilen gegenüber ungefähr so stark ist, wie die des Thialdins.

XANTHOGENSAURES KALIUM $KSCSOC_2H_5$.

Das xanthogensaure Kalium wurde in einer 1 %igen wässerigen Lösung eingespritzt; die tötliche Dosis für Mäuse liegt zwischen 0,4 und 0,5 mgr. pro Gramm Tier. In Quantitäten von 0,25 mgr. pro Gramm Tier injiziert, hat, wie aus der Tabelle XI
saure Kalium ungefähr eine so starke a
gegenüber, wie Thialdin und Carbc
interessante Ausnahmen zu bemerken
und Mandelsäurenitril hat xanthoger
Wirkung, während das Thialdin das T
dieser Nitrile schützte. Auf der ander
saure Kalium gegen die 4,3 fach
(Tabelle XLV) während das Thialdin

Blausäure und xanthogensaures Kalium.

TABELLE XIV.

Tötliche Dosis der Blausäure : 0,005 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Blausäure in mgr.		Xanthogensaures Kalium in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
19. XI. 12 h. 49' 22 h. 59'	17,06	0,102	0,006	4,3	0,25	—
18. XI. 10 h. 56' 11 h. 9'	14,65	0,0879	0,006	3,6	0,25	+ ca. 1 Stunde
19. XI. 6 h. 27' 6 h. 37'	1,5	0,0975	0,0065	3,7	0,25	—
20. XI. 10 h. 37' 10 h. 47'	15,38	0,122	0,007	3,8	0,25	—
20. XI. 10 h. 38' 10 h. 48'	13,3	0,1064	0,008	3,3	0,25	+ ca 1 Stunde 30 Min.
20. XI. 10 h. 40' 10 h. 50'	20,05	0,009	0,009	5	0,25	+ 7—8 Minuten

Acetonitril und xanthogensaures Kalium.

TABELLE XLV.

Tötliche Dosis Acetonitril : 0.7 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Acetonitril in mgr.		Xanthogensaures Kalium in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
19. XI. 12 h. 50' 1 h.	14,25	41,3	2,9	3,5	0,25	—
19. XI. 6 h. 30' 6 h. 40'	12,94	38,8	3	3,2	0,25	—
19. XI. 12 h. 51' 1 h. 01'	16,3	50,53	3,1	4,1	0,25	+ ca. 26 Stunden
20. XI. 10 h. 41' 10 h. 66'	19,65	61,9	3,15	4,9	0,25	—
21. XI. 3 h. 47' 3 h. 57'	18,54	56,13	3,2	4,4	17,54	+ 4—16 Stunden
19. IX. 12 h. 52' 1 h. 02'	18,28	57	3,3	4,3	0,25	+ 55—65 Stunden
19. XI. 12 h. 53' 1 h. 04'	18,7	65,5	3,5	3,5	0,25	+ ca. 26 Stunden

Die Wirkung einiger anderer Schwefelverbindungen gegen verschiedene Nitrile wurde auch geprüft; die Resultate ware im Wesentlichen negativ. Die Schwefelverbindungen, die zur Prüfung kamen, sind in der folgenden kleinen Tabelle gegeben; ebenso die injicierten Dosen und die tötlichen Dosen, soweit letztere bestimmt wurden.

	Dosis injiciert in mgr. pro Gramm Tier	Tötliche Dosis in mgr. pro Gramm Tier
Isobutylsulfhydrat (1 %ige Lösung in 55 %igem Alkohol	0,125	0,25
Thiacetamid	0,5	2
Schwefelharnstoff	0,5	
Dimethyldiphenylthiuramdisulfid (1) (in warmem Olivenöl gelöst)	0,5	
Rhodaninsäure (in 0,5 %iger Soda gelöst)	0,14	0,2
Benzsulfhydroxaminsäure (mit Natronlauge neutralisiert)	0,33	1
Thioglykolsäure (mit Natronlauge neutralisiert)	0,5	1
Thiodiglykolsäure	0,5	
Schwefelkohlenstoff (in Olivenöl gelöst)	1	

ALKOHOL.

Wie schon oben gezeigt worden ist, haben kleine Gaben Alkohol eine antagonistische Wirkung gegen gewisse Nitrile; die stärkste bisher beschriebene Wirkung war die dem Formaldehydcyanhydrin gegenüber; wie aus der Tabelle XXXIV zu ersehen ist, schützten kleine Mengen Alkohols gegen die 2,6 fache tötliche Dosis dieses Nitrils, eine Wirkung die durch grössere Gaben des Alkohols nicht wesentlich verstärkt wurde. Aehnliche Versuche wurden mit Alkohol und Acetonitril gemacht; die Ergebnisse derselben sind aus Tabelle XLVI zu ersehen.

(1) BRAUN und STECHELE (Ber. chem. Ges., 36, p. 2275, 1903) haben gezeigt, dass ein Thiuramdisulfid, mit einem Cyanid gewärmt, ein Atom Schwefel abgiebt, wodurch ein Thiuramsulfid und Rhodan entstehen: $\frac{S.CSNR_2}{S.CSNR_2} + CNMe = S<\frac{CSNR_2}{CSNR_2} + CNSMe$. Es schien möglich, dass eine ähnliche Reaktion mit den Nitrilen im Körper vorgehen konnte; die Versuche mit dem Dimethyldiphenylthiuramdisulfid waren unbefriedigend wegen der schwachen Löslichkeit dieser Verbindung. Vielleicht hätte man bessere Resultate mit anderen Thiuramdisulfiden bekommen.

Acetonitril und Alkohol.

TABELLE XLVI.

Tötliche Dosis des Acetonitrils : 0,7 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Acetonitril in mgr.		Alkohol 20 % in c.c.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
25. X. 11 h. 51' 12 h. 07'	19,66	55	2,8	0,39	0,02	—
25. X. 11 h. 54' 12 h. 08'	13,15	39,5	3	0,26	0,02	—
26. X. 12 h. 39' 12 h. 44'	16	51,2	3.2	0,32	0,02	+ 30—40 Stunden
27. X. 11 h. 23' 11 h. 28'	18,35	60,6	3,3	0,38	0,02	—
26. X. 12 h. 41' 12 h. 47'	16,75	57	3,4	0.34	0,02	+ 25—40 Stunden
27. X. 11 h. 25' 11 h. 30'	19,44	68	3,5	0,59	0,03	+ 30—40 Stunden
31. X. 12 h. 46' 12 h. 51' 6 h. 10'	15,8	60	3,8	0,32 0,32	0,02 0,02	+ 2—15 Stund. nach der letzten Dosis Alkohol.

0,02 c.c. einer 20 %igen Lösung des Alkohols, kurz nach dem Acetonitril injiciert, schützt also das Tier gegen die 4,3 fache Dosis des letzteren.

Die Ergebnisse aller bisherigen Versuche sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Zahlen zeigen, wie viel tötliche Dosen der Nitrile durch die Schwefelverbindungen resp. Alkohol neutralisirt worden waren; die Nullen bedeuten, dass eine antagonistische Wirkung nicht vorhanden war. In einigen Fällen sind Fragezeichen angeführt; in diesen Fällen war die Zahl der Versuche zu gering, um einen Antagonismus zwischen dem Nitril und der Schwefelverbindung sicher auszuschliessen. Jedenfalls war die antagonistische Wirkung in den letzteren Fällen, wenn überhaupt vorhanden, eine nur geringe.

TABELLE XLVII.

		Natriumthiosulfat 3—5,5 mgr. pro Gr. Tier	Natriumthiosulfat 0,22—0,286 mgr. pro Gr. Tier	Thialdin in 20 % Alkohol 0,14 mgr. (0,014 c.c. Alk.) pro Gr. Tier	Thialdin in 15 % Aceton 0,14 mgr. pro Gr. Tier	Alkohol 20 % 0,014 c.c. pro Gr. Tier	Isobutylsulphhydrat in 55 % Alkohol 0,125 mgr. (0,0125 c.c. Alkohol) pro Gr. Tier	Alkohol 55 % 0,0125 c.c. pro Gr. Tier	Carbothialdin 0,23 mgr. pro Gr. Tier	Xanthogensaur. Kalium 0,25 mgr. pro Gr. Tier	Salzsaures Thialdin (maximale Wirkung)
Blausäure	HCN	1,8		2,4	2,4	0	0		2	1,4	
Acetonitril	CH_3CN	2		?	0	0,02 c.c. 4,3			0	4,3	0
Formaldehydcyanhydrin	$CH_2(OH)CN$	19	ca. 3	2,6	3,3	2,6	3	weniger als 2	3,3	2,5	5
Chloralcyanhydrin	$CCL_3CH(OH)CN$	2,7		ca. 3	weniger als 2	?	1,3	1,3	1,4	1,3	2,6
Benzonitril	C_6H_5CN	0		0					0	0	0
Benzylcyanid	$C_6H_5CH_2CN$	2,6	weniger als 2	1,7		1,7	?		?	2	1,7
Mandelsäurenitril	$C_6H_5CH(OH)CN$	2,8		2,4	2,2	0	?		2	1,2	
Salzsaur. Diaethylaminoacetonitril	CN CH_2 $N(C_2H_5)_2HCl$.	5	3,3	2,6	weniger als 2	0			1,3	1,8	3
Diaethylaminoacetonitriljodmethylat	CN CH_2 CH_3 $N(C_2H_5)_2$ J	0		2	weniger als 1,75	1,2	1,5	2	?	1,3	0
Diaethylaminolactonitril	CN CH_3CH $N(C_2H_5)_2$	6,8		ca. 4	weniger als 4,1	1,6	2	1,5	3	3,6	6,4
Diaethylaminolactonitriljodmethylat	CN CH_3CH CH_3 $N(C_2H_5)_2$ J	0		2,5	1,5	1,75	?	ca. 2	?	0	0
Phenylaminoacetonitril	CN CH_2 NHC_6H_5	0		0			0		0	0	
Tolylaminoacetonitril (o)	$C_6H_4(CH_3)NHCH_2CN$(o)	0		0					0	0	0
Tolylaminoacetonitril (m)		0		0					0	0	
Diaethylaminophenylacetonitril	CN C_6H_5CH $N(C_2H_5)_2$	1,4	1,4	0			0		0	0	1,6
Piperidoacetonitril	CN CH_2 NC_5H_{10}	1,7	1,7	3,1	ca. 2	1,4	?		2,4	1,7	2,2
Nitroprussidnatr.	$Fe(CN)_5(NO)Na_2+2H_2O$	1,47	1,47	1,8	weniger als 1,5	0	0		1,25	2	1,8

Es ist nicht möglich, alle die den Antagonismus der Nitrile und der Schwefelverbindungen betreffenden Tatsachen die in dieser Tabelle zusammengefasst sind, einzeln genau zu erklären; dies ist nicht überraschend, wenn die Zahl der teilnehmenden Faktoren berücksichtigt wird. Unter diesen Faktoren sind zu erwähnen : die Geschwindigkeit der Resorption und der Ausscheidung der Gifte und Gegengifte, die Schnelligkeit, mit der diese Substanzen im Organismus Veränderungen durchmachen (auf der einen Seite die Abspaltung der CN-Gruppe, deren Geschwindigkeit durch die Festigkeit der Bindung dieser Gruppe bedingt ist, auf der andern Seite die Abspaltung des Schwefels, so dass dieser für die Rhodanbildung disponibel ist) und auch die Verteilung des Giftes und Gegengiftes im Organismus. Der letztgenannte Faktor (die Verteilung) ist vielleicht der wichtigste, denn durch ihn können die andern zum grossen Teil erklärt werden. Damit die Entgiftung zustande kommen kann, ist es nicht nur nötig, dass Gift und Gegengift in denselben Zellen zu derselben Zeit vorhanden ist, sondern beide müssen in Zellen gelangen, wo die Bedingungen für die oben erwähnten Prozesse und für die Bildung des Rhodans günstig sind(1).

Wie aus den obigen Versuchen zu ersehen ist, giebt es vier Nitrile, gegen welche keine der Schwefelverbindungen eine antagonistische Wirkung ausübt; diese sind das Benzonitril, das Phenylaminoacetonitril, und die 2 Tolylaminoacetonitrile. Bei unserer mangelnden Kenntnis über das Schicksal dieser Substanzen im Körper, ist eine Erklärung dieses Ausbleibens einer antagonistischen Wirkung vorläufig unmöglich; zwei mögliche Erklärungen lassen sich aber denken. Eine dieser Möglichkeiten ist, dass die Bindung der CN-Gruppe mit dem aromatischen Kern so fest ist, dass Blausäure im Organismus nicht gebildet wird; in diesem Falle lässt es sich denken, dass die Nitrilmoleküle selbst giftig sind, und zwar vielleicht eher als Benzolderivate wie Cyanverbindungen. In der Tat zeigten einige Versuche, dass das Benzonitril kaum giftiger wirkt als das Phenol, und vielleicht können die Aminonitrile als substitutierte Aniline, von denen mehrere sehr giftig sind, aufgefasst werden. Oder möglicherweise wird Blausäure abgespalten, jedoch an einem Orte, zu dem die

(1) LANG (Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 34, 256) äussert die Vermutung, dass im Organismus die Spaltung der Nitrille und die Synthese zu Thiocyansäure an einem Orte stattfinde, wo die Einwirkung des Wassers ausgeschaltet ist (ausserhalb des Körpers führt die Einwirkung des Wassers bekanntlich zur Säure- und Ammoniakbildung). Solche Bedingungen können nach unserer Ansicht in sehr vielen Zellen realisiert sein, falls die Condensation sich in den Lipoiden und analogen Zellbestandteilen abspielt.

Schwefelverbindungen nicht gelangen oder wo die Bedingungen für die Thiocyansäurebildung nicht günstig sind. Der Mangel an Wirksamkeit des Natriumthiosulfats den Ammoniumbasen gegenüber ist wahrscheinlich durch die letztere Hypothese zu erklären.

In den oben beschriebenen Versuchen wirkte das Natriumthiosulfat am stärksten entgiftend, aber der Grad dieser Wirkung war sehr verschieden bei den verschiedenen Nitrilen; eine Dosis des Natriumthiosulfats z. B., die ein Tier gegen die 19 fache tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins schützt, schützt gegen nur die 1,7 fache tötliche Dosis des Piperidoessigsäurenitrils. Wie können diese Verschiedenheiten erklärt werden? Die Geschwindigkeit, mit der die Blausäure im Organismus abgespalten wird, würde vermutlich hier eine grosse Rolle spielen; die Bedingungen für die Entgiftung eines Nitrils sind viel günstiger, wenn die Blausäure langsam gebildet wird, als wenn dieses rasch geschieht; mit der Blausäure selbst liegen die Verhältnisse besonders ungünstig, wie aus der Tatsache, dass nur die 1,8 fache tötliche Dosis durch das Natriumthiosulfat entgiftet wird, hervorgeht. Wird auf der andern Seite die Blausäure zu langsam abgespalten, so kann viel Thiosulfat ausgeschieden werden, ohne irgend eine antagonistische Wirkung ausgeübt zu haben. Der Einfluss der Geschwindigkeit der Blausäurebildung auf die Gegenwirkung der Schwefelverbindung tritt hervor, wenn man die Wirkung der letzteren auf Formaldehydcyanhydrin und Diaethylaminomilchsäurenitril auf der einen Seite, mit der Wirkung derselben gegen Chloralcyanhydrin auf der andern Seite vergleicht. Die Zeit vor dem Eintritt des Todes (die als ein Mass der Blausäurebildungsgeschwindigkeit aufgefasst werden kann) ist bei Chloralcyanhydrin kurz (4 bis 20 Minuten) bei Formaldehydcyandrins und des Diaethylaminomilchsäurenitril verhältnismässig lang (1 bis 3 Stunden); die 19 fache tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins und die 7 fache tötliche Dosis des Diaethylaminomilchsäurenitrils wird durch das Thiosulfat entgiftet, während nur die 2,7 fache tötliche Dosis des Chloralcyanhydrins auf diese Weise neutralisiert wird. Dass es aber nicht allein die Abspaltungsgeschwindigkeit der Blausäure im Organismus ist, die den Grad der durch das Natriumthiosulfat verursachten Entgiftung bestimmt, geht aus den Versuchen mit Piperidoessigsäurenitril und Nitroprussidnatrium hervor. Die Dauer der Vergiftung mit den letzteren ist ungefähr dieselbe wie die des Formaldehydcyanhydrins; während aber die 19 fache tötliche Dosis des letzteren durch das Natriumthiosulfat entgiftet wird, wird nur die 1,7 fache tötliche Dosis des Piperidoessigsäurenitrils und die 1,4 fache des Nitroprussidnatriums auf diese Weise

entgiftet. Diese Tatsache ist am einfachsten durch die Hypothese zu erklären, dass das Piperidoessigsäurenitril und das Nitroprussidnatrium in Zellen gelangen, wo die Bedingungen für Rhodanbildungen nicht günstig sind, oder vielleicht in Zellen, in die das Natriumthiosulfat nicht eindringt (1).

Im Lichte der EHRLICH'schen Arbeiten über die Verteilung der Farbstoffe im Organismus betrachtet, in welchen gezeigt wird, wie grosse Verschiedenheiten in der Verteilung durch kleine Abweichungen der Struktur verursacht werden, würde es überraschend sein, wenn Verbindungen von so verschiedener Struktur wie Formaldehydcyanhydrin, Chroralcyanhydrin, Diaethylaminomilchsäurenitril, Piperidoessigsäurenitril und Nitroprussidnatrium dieselbe Verteilung im Körper erführen (2).

Sehr interessant, aber nicht leicht zu erklären ist der Einfluss, (der aus der Tabelle ersichtlich ist) welchen die Grösse der Dosis des Natriumthiosulfats auf die Entgiftungswirkung desselben hat. 4 mgr des Natriumthiosulfats pro Gramm Tier entgiften die 19 fache tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins, während eine Gabe von 0,221 mgr. nur die 3,3 fache tötliche Dosis dieses Nitrils entgiftete. Gegen einige andere Cyanverbindungen (Diaethylaminophenylessigsäurenitril, Piperidoessigsäurenitril, Nitroprussidnatrium) hatten kleine Gaben des Thiosulfats eine ebenso starke Wirkung wie eine grosse (3).

Thialdin, Carbothialdin und xanthogensaures Kalium haben eine

---

(1) Sehr interessant in dieser Beziehung sind die Versuche von MEYER und RANSOM (Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., 49, p. 414) *über die Verteilung von Tetanus-toxin und -antitoxin im Körper*: diese Autoren fanden nämlich, dass, während das im Blutstrom circulirende Tetanustoxin in die Nerven resp. Nervencentren gelangt, diese unfähig sind das Antitoxin aufzunehmen. Daher kann das in den Nerven schon vorhandene Toxin nicht durch intravenös eingespritztes Antitoxin neutralisiert werden; auf diese Weise lässt sich der häufig beobachtete Misserfolg der Serumbehandlung des Tetanus beim Menschen erklären.

(2) Zwar ist es nicht unmöglich, dass die Entgiftung der Nitrile zum Teil schon in der Blutbahn geschieht; wenn dies der Fall ist, dann kann die Geschwindigkeit, mit der die Verbindungen in das Blut gelangen und es wieder verlassen, um in den Geweben aufgespeichert zu werden, auch einen Einfluss auf die Entgiftung ausüben. Offenbar ist dieses aber nur ein anderes Beispiel des Einflusses der Verteilung. Sehr wünschenswert sind weitere Versuche, wie die höchst interessanten Studien von HEYMANS und MASOIN, in welchen gezeigt wurde, dass Malonitril drei Minuten nach dem Einspritzen in Blut aus demselben wieder verschwindet.

(3) Die am häufigsten injicierte kleine Gabe (0,286 mgr. pro Gramm Tier) wurde zum Zweck des Vergleiches mit Thialdin gewählt. Nur eins von den zwei Schwefelatomen

entgiftende Wirkung auf die meisten Nitrile, auf die das Natriumthiosulfat eine ebensolche Wirkung hat; in einigen Fällen ist die Wirkung ein wenig stärker wie die des letzteren, in andern ist sie schwächer.

Thialdin, Carbothialdin und xanthogensaures Kalium haben eine ungefähr gleich grosse Wirkung gegenüber den verschiedenen Nitrilen, doch kommen interessante Ausnahmen vor. Das Thialdin, z. B. schützt das Tier gegen die 2,4 fache tötliche Dosis der Blausäure und des Mandelsäurenitrils, während xanthogensaures Kalium nur eine geringe Wirkung gegen diese Verbindungen hat. Auf der andern Seite ist das Thialdin so gut wie ohne Wirkung gegen das Acetonitril, während das xanthogensaure Kalium das Tier gegen die 4,3 fache tötliche Dosis dieses Nitrils schützt Die Erklärung für diese Abweichungen ist wahrscheinlich in den verschiedenen Geschwindigkeitsgraden der Resorption, der Verteilung und der Veränderungen, welchen diese Substanzen im Körper unterliegen. ehe der Schwefel zur Rhodanbildung disponibel ist, zu suchen.

Die Versuche mit den Nitrilen und dem salzsauren Thialdin sind von verschiedenen Standpunkten aus interessant; sie sind dies aber besonders im Zusammenhange mit der Frage von der Summation der Wirkung von Giften. Gegen gewisse Nitrile hat, wie oben gezeigt wurde, das salzsaure Thialdin eine antagonistische Wirkung. In diesen Fällen konnte keine Rede von einer Summation der Giftwirkung des salzsauren Thialdins und des Nitrils sein; im Gegenteil wurden in einem Falle (Diaethylaminomilchsäurenitril) tötliche Dosen des salzsauren Thialdins selbst durch das Nitril entgiftet (siehe Tabelle XL). Gegen andere Nitrile hatten kleine Gaben des salzauren Thialdins eine antagonistische Wirkung, während grössere Gaben entweder eine schwächere Wirkung zeigten oder sogar zum Tode führten, wenn sie mit sonst nicht tötlichen Dosen des Nitrils injiciert worden waren. Selbst kleine Mengen des salzsauren Thialdins, kurz vor kleinen Gaben des Benzonitrils injiciert, führten zum Tode des Tieres; in einigen Fällen z. B. verursachte 2/5 der tötlichen Dosis des salzsauren Thialdins und ungefähr 1/3 der tötlichen Dosis des Benzonitrils

---

des Thiosulfats ist disponibel für die Rhodanbildung im Körper; ob beide Schwefelatomen

$$\begin{array}{l} CH_3CHS \\ \quad | \\ \quad NH \\ \quad | \\ CH_3CHS \end{array} \Big\rangle CH.CH_3$$

des Thialdins (Formel oben) dazu disponibel sind ist nicht bekannt. Wenn letzteres der Fall ist, dann würde 0,286 mgr. des Natriumthiosulfats eine gleiche Wirkung wie 0,14 mgr. (die gebräuchliche Dosis) des Thialdins haben, da die Molekulargewichte der zwei Verbindungen beinahe gleich sind. ($Na_2S_2O_3$, 158; Thialdin, 163.)

den Tod. Nach diesen Versuchen scheint es möglich, dass eine neue sehr giftige Verbindung aus dem salzsauren Thialdin und dem Benzonitril im Körper gebildet wird (1). Es ist denkbar, dass eine Bildung von neuen, giftigeren Substanzen auch aus dem salzsauren Thialdin und andern Nitrilen vor sich geht; es ist aber wahrscheinlicher, dass es sich in diesen Fällen nur um eine einfache Summation der toxischen Wirkung der beiden Substanzen handelt. Es ist aber sehr schwer, sich ohne Zuhilfenahme des Verteilungsprinzips eine solche Summation des toxischen Effektes vorzustellen; mit dem Verteilungsprinzip aber lassen sich die Resultate in den verschiedenen Fällen leicht erklären. In jenen Versuchen z. B., in welchen es einen einfachen Antagonismus zwischen den zwei Substanzen giebt, kann vermutet werden, dass Gift und Gegengift in Zellen gelangen, wo die Bedingungen für die Rhodanbildung günstig sind. Auch die Tatsache, dass verhältnissmässig grosse Mengen der Nitrile auf diese Weise neutralisiert werden können (die 6,4 fache tötliche Dosis des Diaethylaminomilchsäurenitrils z. B.) und dass auch die Nitrile dieser Gruppe leicht durch andere Schwefelverbindungen entgiftet werden, deutet darauf hin, dass die Bedingungen für Rhodanverbindung in vielen Zellen günstig sind.

In den andern Fällen, in welchen gewisse Nitrile durch kleine Mengen des salzsauren Thialdins, weniger aber, durch grosse Mengen entgiftet werden, lässt sich vermuten, dass es eine kleinere Anzahl von Zellen giebt, in welchen die Bedingungen für die Einwirkung des salzsauren Thialdins auf die Nitrile günstig sind; in den andern Zellen, wo solche Bedingungen nicht günstig sind, können die beiden Substanzen ihre volle toxische Wirkung entfalten und so, wenn sie in genügender Conzentration vorhanden sind, zum Tode des Tieres führen, und zwar in

(1) Dass Schwefelverbindungen einen Einfluss auf die Spaltung gewisser Nitrile im Organismus besitzen, ist aus den sehr interessanten Versuchen von MEURICE (cf. cit. p. 32) zu ersehen, in welchen gefunden wurde, dass Thiocyansäure in den Excrementen von mit einigen Cyanverbindungen (Kaliumcyanid, Chloralcyanhydrin, Acetonitril) vergifteten Tauben erst nach Darreichung von Natriumthiosulfat erschien. Wenn es eine ähnliche Reaktion zwischen salzsaurem Thialdin und Benzonitril giebt, dann würde der Benzolrest frei und disponibel für die Bildung neuer Verbindungen; die letzteren, besonders in *statu nascendi*, könnten sehr giftig sein. Auf ähnliche Weise lässt sich vielleicht die Thatsache erklären, dass keine der Schwefelverbindungen eine antagonistische Wirkung gegen das Benzonitril besitzt. Wie schon oben bemerkt, ist das Benzonitril kaum giftiger als das Phenol selbst und es ist leicht denkbar, dass neue Benzolverbindungen, die giftiger sind als das Phenol, aus dem Benzonitril gebildet werden können.

Mengen, die an und für sich nicht tötlich wirken würden; d. h., es giebt in gewissen Zellen eine einfache Summation der toxischen Wirkung, während in andern Zellen die Subs'anzen eine antagonistische Wirkung auf einander haben.

Gegen Acetonitril ist das salzsaure Thialdin fast ohne Wirkung; wenn nicht gerade tötliche Dosen der beiden Substanzen injiziert worden sind, so erholen sich die Tiere, d. h. es giebt keine Summation der toxischen Wirkung. Auf der andern Seite giebt es fast keine antagonistische Wirkung der zwei Substanzen. Die Verhältnisse sind in diesem Falle sehr kompliziert; es handelt sich z. B. um Gifte, die ihre toxische Wirkung zu verschiedenen Zeiten entfalten (salzaures Thialdin wirkt schnell, Acetonitril langsam) und es ist auch nicht sicher, dass die beiden Gifte die Zellen auf dieselbe Weise beeinflussen, so dass von einer Summation der Wirkung geredet werden könnte(1).

Es liegt aber nahe zu vermuten, dass das Ausbleiben einer solchen Summation sowohl, als auch das einer antagonistischen Wirkung, auf einer besonderen Verteilungsweise beruht; wenn beide Substanzen wirklich in dieselben Zellen gelangten, so würde man erwarten, dass mindestens zuweilen, besonders nach dem Injicieren wechselnder Mengen der Substanzen, entweder eine Entgiftung, oder eine Summation der Wirkung stattfinden würde, was aber nicht der Fall ist.

ALKOHOL.

Wie schon oben gezeigt wurde, hat auch der Alkohol eine antagonistische Wirkung gegen gewisse Nitrile; die stärkste Wirkung wurde gegen das Acetonitril und das Formaldehydcyanhydrin ausgeübt. Der Alkohol schützt das Tier gegen die 4,3 fache tötliche Dosis des Acetonitrils und gegen die 2,6 tötliche Dosis des Formaldehydcyanhydrins. Vergiftungsfälle, in welchen Alkohol eine schädliche Wirkung ausübt, sind bekannt(2); solche aber, in welchen er einen günstigen Einfluss übt, sind selten. Die

---

(1) Solche Möglichkeiten müssen zwar auch in den oben behandelten Fällen erwogen worden sein, obgleich weniger wahrscheinlich ist, dass sie hier von Wichtigkeit sind; in allen diesen Fällen wirken die Nitrile ungefähr so schnell wie das salzsaure Thialdin und dass sie die Zellen auf mindestens ähnliche Weise wie das salzsaure Thialdin beeinflussen, geht aus der Tatsache hervor, dass es eine Summation der Wirkung der beiden Substanzen giebt.

(2) Dies ist der Fall, z. B. mit Aethylcarbylamin (siehe Anhang); siehe weiter : CHILIAN : *Ueber die Beeinflussung der Vergiftungen mit Nitrobenzol, Dinitrobenzol, etc., durch Alkohol.* Dissertation, Würzburg, 1902.

Erklärung dieser Tatsache liegt wahrscheinlich in der leichten Oxydierbarkeit des Alkohols im Körper im Vergleich mit der schwereren Oxydierbarkeit der Methylgruppe des Acetonitrils und der Oxymethylgruppe des Formaldehydcyanhydrins und lässt sich vielleicht auf folgende Weise denken; Alkohol und die Nitrile können von denselben Zellen aufgenommen werden; durch den Alkohol (wegen seiner im Organismus leichten Oxydierbarkeit) wird der disponible Sauerstoff der Zellen aufgebraucht, so dass nicht genug übrig bleibt für die Oxydationprozesse, durch welche die Blausäure abgespalten ist. Vielleicht sind auch andere Faktoren an dieser Wirkung des Alkohols beteiligt. Es lässt sich z. B. denken, dass der Alkohol und die Nitrile in denselben Zellbestandteilen löslich sind und dass diese, nachdem sie Alkohol gelöst haben, unfähig sind, wenn auch in beschränkten Grenzen, die Nitrile in tötlichen Dosen aufzunehmen. Oder vielleicht können beide dieser Möglichkeiten, die leichte Oxydierbarkeit des Alkohols und das herabgesetzte Lösungsvermögen der Zellen an der schützenden Wirkung des Alkohols beteiligt sein. Dass aber Oxydationsprozesse hierbei in der Tat eine wichtige Rolle spielen, wird sehr wahrscheinlich durch die Tatsache, dass Traubenzucker auch eine antagonistische Wirkung gegen Acetonitril hat. Diese Wirkung des Traubenzuckers ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

Acetonitril und Traubenzucker.

TABELLE XLVIII.

Tötliche Dosis des Acetonitrils : 0,7 mgr. pro Gramm Tier.

	Gewicht der Maus in gr.	Acetonitril in mgr.		Traubenzucker in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
14. X. 6 h. 51' 7 h. 01'	14,3	27,2	1,9	143	10	—
24. X. 6 h. 53' 7 h. 02'	12,85	29,6	2,3	128,5	10	—
25. X. 11 h. 47' 12 h. 04'	29,32	54,1	2,8	193	10	+ 30—40 Stunden
27. X. 12 h. 30' 12 h. 35'	14,9	41,7	2,8	149	10	—
27. X. 7 h. 05' 7 h. 13'	14,6	43,8	3	146	10	+ 24—34 Stunden

Der Traubenzucker schützt also das Tier gegen beinahe die 4 fache tötliche Dosis des Acetonitrils. Gegen Formaldehydcyanhydrin hat der Traubenzucker keine antagonistische Wirkung, wonach es wahrscheinlich ist, dass die Oxymethylgruppe leichter oxydierbar ist als der Traubenzucker; diese Gruppe scheint aber schwerer oxydierbar zu sein als die Aethylgruppe, denn Aethyalkohol besitzt eine antagonistische Wirkung gegen Formaldehydcyanhydrin.

Auf welche Weise auch diese Wirkung des Alkohols zu erklären ist, so bleibt doch die Tatsache interessant und wichtig, das Alkohol die Tiere gegen tötliche Dosen solcher Gifte wie Acetonitril und Formaldehydcyanhydrin schützt Vielleicht wird man finden, dass Alkohol in Krankheitsfällen, bei denen Aerzte seit langer Zeit ihm einen günstigen Einfluss zugeschrieben haben, eine ähnliche Wirkung besitzt.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat EHRLICH. auf dessen Anregung diese Versuche unternommen und in dessen Institut sie ausgeführt worden sind, meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Anhang.

TOXICITÄT DES AETHYLCARBYLAMINS.

Da dié Angaben über die Toxicität der Carbylamine sehr widersprechend sind(1), werden vielleicht die Resultate der folgenden Versuche mit Aethylcarbylamin von Interesse sein. Die Versuche wurden an weissen Mäusen angestellt; das Aethylcarbylamin wurde subcutan, in stark verdünnter Alkohollösung (1 bis 2 °/₀) eingespritzt.

AETHYLCARBYLAMIN.

	Gewicht der Maus in gr.	Aethylcarbylamin in mgr. pro Tier	Aethylcarbylamin in mgr. pro Gramm Tier	— blieb am Leben + starb
28. XII.	20,9	0,42	0,02	—
28. XII.	12,2	0,49	0,04	—
30. XII.	14,82	0,52	0,035	—
29. XII.	12,45	0,50	0,04	+
29. XII.	18,00	0,90	0,05	+ 2 Stunden
29, XII.	13,9	0,97	0,07	+ 35 Minuten

Die tötliche Dosis des Aethylcarbylamins beträgt für Mäuse also ungefähr 0,04 mgr. pro Gramm Tier, d. h. sie ist 8 Mal grösser als die der Blausäure.

(1) Siehe z. B. KUNKEL : Handbuch der Toxicologie, p. 515.

Dass die Wirkung des Aethylcarbylamins eine andere ist als die des Acetonitrils, geht unter andern aus der Tatsache hervor, dass thioschwefelsaures Natrium und Alkohol keine antagonistische Wirkung gegen dasselbe haben; im Gegenteil wird die Giftigkeit des Carbylamins erheblich erhöht durch kleine Gaben Alkohol, wie aus den folgenden Versuchen zu ersehen ist.

AETHYLCARBYLAMIN UND ALKOHOL.

Tötliche Dosis des Aethylcarbylamins : 0,04 mgr. pro Gramm Tier.
» » » 20 % Alkohol : 0,07 c.c. » » »

	Gewicht der Maus in gr.	Aethylcarbylamin in mgr.		Alkohol (20 %) in c.c.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	pro Tier	pro Gr. Tier	
31. XII.	1,17					
11 h. 05′				0,17	0,01	—
11 h. 12′		0,17	0,01			
1. I.	14,85					
11 h. 01′				0,297	0,02	—
11 h. 11′		0,149	0,01			
30. XII.	14,6					
11 h. 09′				0,438	0,03	+ 2—18 Stunden
11 h. 19′		0,146	0,01			
2. I.	23,2					
12 h. 01′				0,696	0,03	+ ca. 3 1/2 Stunden
12 h. 11′		0,232	0,01			
29. XII.	14,35					
1 h.				0,431	0,03	+
1 h. 09′		0,431	0,03			
29. XII.	14,35					
11 h. 55′				0,428	0,03	+ 1 Stunde
12 h. 08′		0,855	0,06			

Die tötliche Dosis von 20 %igem Alkohol ist 0,07 c.c. pro Gramm Maus. Man sieht daher aus diesen Versuchen, dass weniger als die Hälfte einer tötlichen Dosis des Alkohols plus ein Viertel der tötlichen Dosis des Aethylcarbylamins zum Tode führen; d. h. die Toxicität der beiden Substanzen, kurze Zeit nacheinander eingespritzt, ist grösser als einer einfachen Summation entsprechen würde. Ob der Alkohol einen Einfluss auf die Löslichkeit des Carbylamins in lebenswichtigen Organen übt, oder ob er die Schutzvorrichtung des Organismus dem Aethylcarbylamin gegenüber schädigt, lässt sich vorläufig nicht entscheiden.

AUS DEM KÖNIGL. INSTITUT FÜR EXPERIMENT. THERAPIE IN FRANKFURT A/M.
DIREKTOR : GEH. MEDICINALRAT PROFESSOR Dr P. EHRLICH.

Ueber die Toxicität einiger Chinin-Derivate(1)

VON

REID HUNT,
Pharmacologist, Hygienic Laboratory, Public Health and Marine Hospital Service, Washington, U. S. A.

Das Chinin-Molekül besitzt, nach der allgemein anerkannten Behauptung **SKRAUP**'s eine Seitenkette, in welcher eine Vinylgruppe enthalten ist. Dies ist aus der folgenden Formel ersichtlich :

$$CH_3OC_9H_5NC_8H_{12}N(OH)-\mathbf{CH=CH_2}$$

Soweit mir bekannt, liegen bisher keine Versuche darüber vor, ob das Vorhandensein dieser Gruppe für die Toxicität oder die pharmakologische Wirkung des Chinins eine besondere Bedeutung hat. Andere Verbindungen, in welchen eine Doppelbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen vorhanden ist, haben die Toxikologen seit längerer Zeit interessiert, weil manche solcher Verbindungen sehr giftig sind; z. B. ist Allylalkohol ($CH_2 = CH - CH_2OH$) 50 Mal giftiger als Propylalkohol ($CH_3-CH_2-CH_2OH$);

$$\text{Neurin} \quad (CH_3)_3N<{CH=CH_2 \atop OH}$$

$$\text{20 Mal giftiger als Cholin } (CH_3)_3N<{CH_2CH_2OH \atop OH}$$

Hiernach war anzunehmen, dass eine nähere Untersuchung von Chinin-Derivaten, in welchen die Doppelbindung aufgehoben war,

---

(1) Diese Versuche wurden mit der Unterstützung des Rockefeller Institute for Medical Research ausgeführt.

theoretisches und vielleicht auch praktisches Interesse bieten würde. — Durch Sprengung der Doppelbindung im Vinylradical mittels Addition geeigneter Gruppen wäre es vielleicht möglich, Verbindungen herzustellen, welche einerseits die specifische Wirkung des Chinins, auf Malaria-Parasiten beibehielten, andererseits frei sind von einigen dem Chinin anhaftenden nachteiligen Eigenschaften. Oder vielleicht würden sich auch Chinin-Derivate ergeben, welche in Bezug auf ihre Verwendbarkeit ein weiteres Feld bieten — z. B. solche, die als Heilmittel bei andern durch Protozoen verursachten Krankheiten eine ähnliche Wirkung haben, wie das Chinin bei Malaria.

Ich folgte daher gerne der Anregung des Herrn Geheimrat EHRLICH, die Toxicität einiger Chinin-Derivate, in denen die Vinyl-Doppelbindung gesprengt war, einer näheren Untersuchung zu unterziehen (1). Versuche wurden mit folgenden Verbindungen gemacht :

Hydrochinin $CH_3OC_9H_5NC_8H_{12}N(OH)\mathbf{CH_2{-}CH_3}$

Oxyhydrochinin $CH_3OC_9H_5NC_8H_{12}N(OH)\mathbf{CHOH{-}CH_3}$

Hydrochlorchinin $CH_3OC_9H_5NC_8H_{12}N(OH)\mathbf{CHCl{-}CH_3}$

Ferner wurden einige Versuche gemacht mit Cinchotoxin, einer von Cinchonin ($C_9H_6NC_8H_{12}N(OH){-}CH{=}CH_2$) erhaltenen Base, in welcher zwar die Vinylgruppe noch enthalten ist, in der man aber annimmt, dass die Hydroxylgruppe in eine Ketongruppe übergegangen ist :

$$\begin{array}{l}CX{-}COH{-}R\\ \| \diagup \\ N\end{array} \quad \text{ergab} \quad \begin{array}{l}CX{-}CO{-}R\\ \| \\ NH\end{array}$$ (2)

Die Toxicität dieser Verbindungen wurde an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und gewissen Infusorien geprüft.

I. — Experimente an Mäusen.

Bei diesen Experimenten wurde die tötliche Dosis durch Subcutaninjection zuerst bestimmt.

Merkbar beeinflusst wurden die Resultate dieser Versuche durch die Temperatur, derart, dass sonst nicht tötliche Dosen der zu den Versuchen verwandten Präparate an kalten Tagen tötlich waren und die damit behandelten Tiere starben. Des Vergleiches halber wurden alle in den nachfolgenden Tabellen beschriebenen Experimente an ein und demselben Tage vorgenommen.

---

(1) Diese Derivate wurden hergestellt und uns freundlichst überlassen von den Vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co, Frankfurt a/M.

(2) Conf. FRÄNKEL : Die Arzneimittelsynthese, p. 164.

TABELLE I.

Chinin. hydrochloricum (subcutan). Weisse Mäuse.

	Gewicht der Mäuse in gr.	Chinin hydrochloricum in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	
7. VIII.	18,35	4,59	0,250	—
Temp.:	19,68	5,62	0,286	—
17°5 R	20,04	6,68	0,333	+ 2 1/2—3 Stunden
	17,9	5,97	0,333	—
	18,7	6,8	0,366	—
	21,45	7,8	0,366	—
	19,68	7 87	0,400	+ 5 3/4 Stunden
	20,18	8,97	0,444	+ 9—20 Stunden
	22,8	11,4	0,500	+ 8 Stunden
	29,55	14,78	0,500	+ 10—20 Stunden

Hydrochinin. hydrochloricum.

Gewicht der Maus in gr.	Hydrochinin hydrochloricum in mgr.		— blieb am Leben + starb
	pro Tier	pro Gr. Tier	
18,28	4,57	0,250	—
20,03	5,72	0,286	—
22,03	7,34	0,33	+ 7—19 Stunden
15,62	5.21	0,33	+ 6 Stunden
21,64	8,66	0,40	+ 1 Stunde
21,68	10,84	0,50	+ 6 Stunden

Oxyhydrochinin. hydrochloricum.

Gewicht der Maus in gr.	Oxyhydrochinin hydrochloricum in mgr.		— blieb am Leben + starb
	pro Tier	pro Gr. Tier	
18,15	4,54	0,25	—
19.53	5,58	0,286	—
21,1	7,03	0,33	+ 2 1/2—4 Stunden
16,15	5,38	0,33	+ 2 3/4 Stunden
21,60	8,64	0,4	+ 2 3/4 Stunden
25,16	12,53	0,5	+ 45 Minuten

TABELLE I *(Fortsetzung)*.

Hydrochlorchinin. hydrochloricum.

Gewicht der Maus in gr.	Hydrochlorchinin in mgr.		— blieb am Leben + starb
	pro Tier	pro Gr. Tier	
17,35	6,92	0,40	—
18,6	8,27	0,44	—
20,9	10,45	0,50	—
20,63	11,40	0,57	—
19,86	11,35	0,57	—
20,1	13,60	0,67	—
24,5	19,6	0,80	+ zwischen 5 Min. u. 3 St.
22,38	17,9	0,80	—
23,40	23,4	1	+ 2 1/2 Stunden

Cinchotoxin bitartaricum.

Gewicht der Maus in gr.	Cinchotoxin bitartaricum in mgr.		— blieb am Leben + starb
	pro Tier	pro Gr. Tier	
14,40	3,38	0,235	—
29,62	5,155	0,25	—
15,6	4,16	0,266	+ 1/2—1 1/2 St.
15,9	4,54	0,286	—
16,7	4,80	0,286	—
19,55	6,01	0,31	+ 25 Minuten
20,55	6,85	0,333	+ 40 »
23,45	8,52	0,366	+ 15 »

TABELLE II.

Chinin. hydrochloricum.

	Gewicht der Maus in gr.	Chinin hydrochloricum in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Gr. Tier	
26. IX.	16,06	5,5	0,34	—
Temp.: 16° R	14,7	5,3	0,36	+ 2—20 Stunden
	15,38	5,8	0,38	+ 5—15 »
	13,94	5,6	0,4	+ 5—15 »
	18,02	7,2	0,42	+ 5—15 »

Hydrochinin. hydrochloricum.

Gewicht der Maus in gr.	Hydrochinin hydrochloricum in mgr.		— blieb am Leben + starb
	pro Tier	pro Gr. Tier	
17,4	5,2	0,3	—
16,9	5,4	0,32	+ 4 Stunden
11,4	3,9	0,34	—

TABELLE II *(Fortsetzung)*.

Oxyhydrochinin. hydrochloricum.

Gewicht der Maus in gr.	Oxyhydrochinin hydrochloricum in mgr.		— blieb am Leben + starb
	pro Tier	pro Gr. Tier	
16,95	5,08	0,3	—
17,7	5,7	0,32	—
19,65	6,7	0,34	+ 3 1/2 Stunden

Hydrochlorchinin. hydrochloricum.

Gewicht der Maus in gr.	Hydrochlorchinin hydrochloricum in mgr.		— blieb am Leben + starb
	pro Tier	pro Gr. Tier	
12,98	9,1	0,7	—
16	12,1	0,75	+ 2—20 Stunden
12,55	10	0,8	+ 5 Stunden
16,28	13,84	0,85	—
13,15	11,8	0,9	—
16,86	16,0	0,95	+ 2—20 Stuuden
16,7	16,7	1	+ 2 1/2 »
15	16,5	1,1	+ 5—15 »

Die tötlichen Dosen waren demnach folgende :

Chinin. hydrochloricum	ca. 0,37	mgr.	per	gr.	Tiergewicht
Hydrochinin. hydrochloricum	» 0,33	»	»	»	»
Oxyhydrochinin. hydrochlorchinin	» 0,33	»	»	»	»
Hydrochlorchinin. hydrochloricum	» 0,81	»	»	»	»
Cinchotoxin bitartaricum	» 0,31	»	»	»	»

Aehnliche Resultate wurden in einer Reihe von Versuchen an grauen Mäusen erhalten.

Die stärkere Giftigkeit des Chinins für Mäuse geht auch aus Fütterungsversuchen (nach EHRLICH's Cakes Methode) hervor :

12. I. Weisse Maus bekam 50 mgr. Chinin. hydrochloricum, am 13. 100 mgr., am 14. tot.

4. I. Weisse Maus bekam 50 mgr. Chinin. hydrochloricum, am 5. 100 mgr., am 6. 100 mgr., am 7. tot.

15. I. Graue Maus bekam 100 mgr. jeden Tag an 3 Tagen, am 4. Tage tot.

Dagegen wurden auch wieder Mäuse mit Hydrochlorchinin hydrochloricum in täglichen Dosen von 100 mgr. zwei Wochen lang gefüttert, ohne irgend welche Symptome aufzuweisen.

Aus obigen Experimenten folgt, dass die Vinylgruppe nur geringen Einfluss auf die Toxicität des Chininmoleküls besitzt; in einigen Fällen, wo diese Vinylverbindung aufgehoben war, war die Toxicität eine nur wenig gesteigerte, während dieselbe in einem Falle (Hydrochlorchinin) bedeutend reduziert war.

Besonders interessant ist der Einfluss der Addition eines Moleküls Chlorwasserstoff auf die Toxicität der Verbindung; das Hydrochlorchinin wirkt kaum halb so toxisch auf Mäuse wie das Chinin. Ein ähnlicher Unterschied in der Toxicität wurde für Meerschweinchen und Kaninchen konstatiert, wie aus den folgenden Versuchen zu ersehen ist.

II. — Experimente an Meerschweinchen.

Zu diesen Versuchen wurde das Chinin resp. Hydrochlorchinin per os eingeführt; die Resultate sind aus den folgenden Tabellen zu ersehen :

TABELLE III.

Chinin hydrochloricum. — Meerschweinchen.

	Gewicht der Meerschweinchen in gr.	Chinin hydrochloricum in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Kil. Tier	
5. I.	0 5	0,075	0,15	—
9. I.	0,53	0,10	0,2	—
4. I.	0,44	0,132	0,3	+ 4—5 Stunden
2. I.	0,44	0,31	0,7	+ 6 »
31. XII.	0,39	0,585	1,5	+ 30 Minuten

Hydrochlorchinin. hydrochloricum.

	Gewicht der Meerschweinchen in gr.	Hydrochlorchinin hydrochloricum in mgr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Kil. Tier	
9. I.	0,375	0,045	0,2	—
18. I.	0,56	0,14	0,25	—
19. I.	0,58	0,17	0,3	—
20. I.	0,53	0,21	0,4	—
21. I.	0,4	0,2	0,5	+ 7 bis 19 Stunden

III. — Experimente an Kaninchen.

Das Chinin resp. Hydrochlorchinin wurde den Tieren in einigen Versuchen subcutan, in andern per os dargereicht.

TABELLE IV.

Chinin hydrochloricum (per Os.) — **Kaninchen.**

	Gewicht der Kaninchen in gr.	Chinin. hydrochloricum in gr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Kil. Tier	
4. I.	1,89	0,95	0,5	—
5. I.	1,61	1 0	0,62	—
2. I.	1,38	1,1	0,8	+ 7—19 Stunden
31. XII.	1,78	3,56	2	+ 30 Minuten

Hydrochlorchinin hydrochloricum (per Os.)

	Gewicht der Kaninchen in gr.	Hydrochlorchinin hydrochloricum in gr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Kil. Tier	
4. I.	1,58	0,63	0,4	—
2. I.	1,08	0,86	0,8	—

Chinin hydrochloricum (Subcutan.)

	Gewicht der Kaninchen in gr.	Chinin hydrochloricum in gr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Kil. Tier	
5. I.	1,89	0,38	0,2	—
8. I.	1,85	0,46	0,25	+ ca. 2 Stunden

Hydrochlorchinin hydrochloricum (Subcutan.)

	Gewicht der Kaninchen in gr.	Hydrochlorchinin hydrochloricum in gr.		— blieb am Leben + starb
		pro Tier	pro Kil. Tier	
18. I.	1,49	0,3	0,2	—
19. I.	1,43	0,36	0 25	—
20. I.	1,57	0,47	0,3	—
20. I.	0.93	0,33	0,35	+ ca. 4 Stunden

IV. — Experimente an Infusorien.

Die Toxicität der erwähnten Chinin-Derivate wurde auch an Infusorien geprüft, wie sie in gewöhnlichem Heu-Infus gefunden werden(1).

Die Verdünnungen, in welchen die Tierchen durch die verschiedenen

(1) Einige der Experimente wurden in Johns Hopkins University, Baltimore, vorgenommen, andere in Frankfurt ausgeführt. Die verschiedenen Infusorienarten wurden nicht näher bestimmt, doch fanden sich unter ihnen viele Cercobodo-Flagellaten, die sich durch Geisseln fortbewegen, daneben aber auch amoeboide Bewegungen zeigen.

Derivate getötet wurden, variierten mit dem Alter des Infuses; bei einem 3 Tage alten Infus z. B. starben die Tierchen schon in einer schwächeren Lösung, als dies bei einem 5 oder 6 Tage alten Infus der Fall war. Die relative Toxicität der verschiedenen Derivate hingegen blieb die gleiche.

Einige der Experimente lasse ich nachstehend folgen, und zwar ist die Stärke der toxischen Wirkung durch Kreuze bezeichnet : 4 Kreuze bedeuten, dass sämtliche Tierchen getötet wurden, 2 Kreuze, dass etwa die Hälfte starb u. s. w.

TABELLE V.

Stärke der Lösung	Chinin. hydrochloricum		Hydrochinin. hydrochloricum		Oxyhydrochinin. hydrochloricum		Hydrochlorchinin. hydrochloricum		Chinchotoxin bitartaricum	
	nach 3 Stunden	nach 23 St.	nach 3 Stunden	nach 23 St.	nach 3 Stunden	nach 23 St.	nach 3 Stunden	nach 23 St.	nach 3 Stunden	nach 23 St.
2000	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++
3000	++++	++++	+++	+++	+++	++++	++++	++++	++	++
4000	+++	++++	++	++	+	++	+++	++++	+	++
5000	++	++	+	+	+	+	+++	++++	o	+
6000	+	+	o	?	+	+	+++	++++	o	+
8000	?	o	o	o	?	o	+++	++	o	o
10000	?	o	o	o	o	o	++	+	o	o
12000	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
16000	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Controlle	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o

TABELLE VI.

Stärke der Lösung	Chinin hydrochloricum nach 17 Stunden	Hydrochlorchinin hydrochloricum nach 17 Stunden
2000	++++	++++
4000	++++	++++
8000	+	++++
16000	?	+++
32000	o	fast unbeweglich
Controlle	o	o

Aehnliche Resultate erhielten wir bei einer ganzen Reihe von Experimenten und in allen übereinstimmend fanden wir, dass Hydrochinin und Oxyhydrochinin auf die Tierchen eine geringere toxische Wirkung ausüben, wie das Chinin selbst, während Hydrochlorchinin sich als bedeutend toxischer erweist.

Die angeführten Experimente zeigen :

1) Dass die Vinylgruppe im Chininmolekül ohne besondere Bedeutung ist, soweit es sich um die Toxicität dieser Substanz gegenüber Säugetieren und gewissen Infusorienarten handelt.

2) Dass durch Addition von Chlorwasserstoff die Toxicität gegenüber Säugetieren veringert, gegenüber gewissen Infusorien hingegen erhöht wird — Eigenschaften, die in therapeutischer Hinsicht vielleicht von Wert sein können.

1902. Vol. X. — J. F. HEYMANS. Marcel von Nencki (1 pl.), p. 1. — WALTHER FÜNFSTÜCK, Versuch einer physikalischen Biologie mit besondrer Berücksichtigung der Giftwirkung und des Giftschutzes, p. 25. — H. v. TAPPEINER, Ueber die Wirkung der Mucilaginosa, p. 67. — M. LAMBERT, Sur les propriétés physiologiques de l'ibogine (8 fig.), p. 101. — ALBERT KEIL, Ueber die sogenannte körnige Entartung der roten Blutkörperchen bei Vergiftungen, p. 121. — EDUARD FRHR. V. VIETINGHOFF-SCHEEL, Zur Giftwirkung des neutralen citronensauren und weinsauren Natriums und über ihren Einfluss auf die Blutgerinnung und die Kaseingerinnung mit Lab, p. 145. — EMANUEL FORMANEK, Ueber die Einwirkung des Cholinchlorids auf den Blutkreislauf, p. 177. — JULIUS VOGEL, Ueber die Wirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen bei Hühnern, p. 187. — A. JODLBAUER, Die Wirkung der Bittermittel im Dünndarm, p. 201. — WALTHER FÜNFSTÜCK, Versuch einer physikalischen Biologie mit besondrer Berücksichtigung der Giftwirkung und des Giftschutzes, p. 215. — H VAN WILDER, Influence de l'énervation vaso-motrice sur l'inflammation par brûlure, p. 241. — JEAN CH. ROUX, Recherches sur l'évolution de la méningite tuberculeuse expérimentale chez le chien (5 fig.), p. 251. — EMANUEL FORMANEK, Ueber die Einwirkung von Neurin auf den Blutkreislauf, p. 273. — G. D. SPINEANU, Recherches expérimentales sur l'aconitine amorphe (2 fig.), p. 281. — VICTOR CORBEY, Recherches sur la nature intime de la toxicité de l'acide oxalique et des oxalates (11 fig.), p. 293. — MARTIN KOCHMANN, Ueber Mischnarkosen, p. 347. — JEAN CAMUS et P. PAGNIEZ, Recherches sur les propriétés hémolysante et agglutinante du sérum humain, p. 369. — J. ALOY et E. BARDIER, Toxicologie des métaux alcalino-terreux et du magnésium (5 fig.), p. 399. — L. DE BUSSCHER, L'antidote de l'arsenic est nuisible en cas d'empoisonnement par l'anhydride arsénieux et d'une efficacité temporaire contre la Liqueur de Fowler, p. 415. — E. IMPENS, Sur la 3-Monométhylexanthine (8 fig.), p. 463. — OTTO HEUSER, Ueber die Giftfestigkeit der Kröten, p. 483.

1903, Vol. XI. — J. F. HEYMANS, Barend Joseph Stokvis (1 portrait), p. 1. — CARL LOWIN, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (I. Teil), p. 9. — SAMUEL AMBERG, Ueber die Toxicität des wirksamen Princips der Nebennieren (3 Curven), p. 57. — LUCIEN VAN DEN BULCKE, Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale chez le lapin (4 fig.), p. 101. — HANS GEORG HAUPT, Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung (mit einer Doppeltafel), p. 155. — EUGÈNE STOCKIS, Recherches expérimentales sur la pathogénie de la mort par brûlure (4 fig. et 1 planche), p. 201. — I. RONSSE et H. VAN WILDER, Variations du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine au cours de l'inanition chez le lapin (2 fig.), p. 301. — GIUSEPPE ASTOLFONI, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; I^a^ comunicazione (2 tav.), p. 313. — E. HÉDON et C. FLEIG, Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires (11 graph. en une planche hors-texte), p. 361. — GIUSEPPE ASTOLFONI, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; II^a^ comunicazione (4 tav.), p. 381. — TOKUYE KIMURA, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (2 Teil), p. 405. — PAUL HARRASS, Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide, p. 431. — PAUL MASOIN, De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme, p. 465. — WALTHER HAUSMANN, Ueber die Arsenikesser in Steiermark, p. 483.

1903, Vol. XII (fasc. I à IV). — A. J. MINNE, Etude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine (12 fig.), p. 1. — GEORG JOANNOVICS, Ueber Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsaurem und kohlensaurem Ammonium, p. 35. — HERMANN EPPENSTEIN, Ueber die angeblich regionäre Wirkung von Arzneistoffen nach Injection unter die Schläfenhaut, p. 47. — HUGO BECKER, Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate, p. 63. — MARTIN KOCHMANN, Beiträge zur Wirkung des Scopolaminum hydrobromicum, p. 99. — CARL POROTZKY, Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica, p. 131. — JOSEPH NOÉ, Action de divers poisons sur les animaux hibernants (hérissons). Variabilité et spécificité des effets des substances toxiques, p. 153. — ERICH HARNACK, Die Vergiftung durch salpetrigsaure Alkalien und ihr Verhältniss zur Ammoniakvergiftung, p. 185. — H. DE WAELE et E. SUGG, Etude sur la Variole et la Vaccine (9 graphiques et 4 planches), p. 205. — DANIEL HELMAN, Beitrag zur Lehre über Melanin und Glycogen in melanotischen Geschwülsten nebst bemerkungen über Wirkung und physiologisch-chemisches Verhalten einiger Pigmente bei künstlicher Einfuhr (mit einer Doppeltafel), p. 271. — EDMOND LESNE et CH. RICHET, fils, Modifications de la toxicité de certains poisons par addition de substances solubles non toxiques (2 fig.), p. 327.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XII, fasc. V & VI.

C. BINZ : Zum chemischen Nachweis des Digitalins, p. 337.

Paul ZEPF : Beiträge zur Kenntniss der Ipecacuanha, p. 345.

Ch. HONORÉ : Recherches sur la formule leucocytaire dans l'ankylostomasie, p. 383.

L. BRIEGER und M. KRAUSE : Untersuchungen über Pfeilgifte aus Deutsch Ost-Afrika, p. 399.

Béla v. FENYVESSY : Zur Glukuronsäure-Frage, p. 407.

Friedrich BAHRMANN : Ueber die Einwirkung von Alkalien auf den Stoffwechsel fleischgefütterter Hühner, (2 Fig.), p. 421.

Reid HUNT : Zur Kenntniss der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote, p. 447.

Reid HUNT : Ueber die Toxicität einiger Chinin-Derivate, p. 497.

Les **Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie** paraissent par fascicules, avec planches et figures intercalées dans le texte.

Six fascicules forment un volume d'environ 500 pages.

Prix du volume : **18** francs pour la Belgique, **20** francs pour l'étranger.

Les auteurs reçoivent 50 tirés à part.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction à E. Gley, Paris, rue monsieur le Prince, 14, ou à J. F. Heymans, Gand (Belgique), boulevard de la Citadelle, 81.

IMPRIMERIE G. EYLENBOSCH, VIEUX BOURG, GAND.